



## Hvorfor drenge bliver til drenge og piger bliver til piger samt hvordan kemikalier kan forstyrre den udvikling

Svingen, Terje

*Published in:*  
Miljø og sundhed

*Publication date:*  
2018

*Document Version*  
Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link back to DTU Orbit](#)

*Citation (APA):*  
Svingen, T. (2018). Hvorfor drenge bliver til drenge og piger bliver til piger samt hvordan kemikalier kan forstyrre den udvikling. *Miljø og sundhed*, 24(3), 31-32.

---

### General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

---

# miljø og sundhed

Sundhedsstyrelsens Rådgivende Videnskabelige Udvalg for Miljø og Sundhed

Formidlingsblad 24. årgang, nr. 3, december 2018

---

Læs om

Kød og øget risiko for tyktarmskræft

Kost, miljø og brystkræft i Grønland

Partikler fra brændende stearinlys

Abstracts fra temadag den 11. oktober

Se også

Kalender 2019

---

## Indhold

Kød og kostfibre interagerer med det medfødte immunsystem i forhold til udvikling af tyktarmskræft ..... 3

Kost, miljøeksponeringer og brystkræft i Grønland..... 14

Sammenligning af farligheden af partikler fra brændende stearinlys og diesel udstødningspartikler..... 24

Abstracts fra temadag den 11. oktober 2018 om miljø, graviditet og barnets udvikling ..... 31

Nekrolog..... 44

Set på internet..... 45

## Miljø og sundhed

Bladet henvender sig primært til forskere, beslutningstagere og administratorer, der beskæftiger sig med miljø og sundhed.

## Udgives af:

Sundhedsstyrelsens Rådgivende Videnskabelige Udvalg for Miljø og Sundhed

## Redaktion:

Ulla Vogel (ansv)  
Karin Vorkamp  
Hilde Balling

24. årgang, nr. 3, december 2018.

Eftertryk mod kildeangivelse.

ISSN elektronisk 1803-4146  
<http://miljoogsundhed.sst.dk/blad/ms1803.pdf>

## Julemad og julelys

2018 har igen været et godt år for det blå blad med mange spændende artikler. Det lader sig kun gøre, fordi så mange forskere inden for området miljø og sundhed har haft lyst til at skrive artikler på dansk sideløbende med publicering i internationale tidsskrifter.

Højt kødindtag og lavt fiberindtag er kendte risikofaktorer for udvikling af tyktarmskræft, hvorfor Fødevarestyrelsen anbefaler, at vi højst spiser 500 g tilberedt kød fra de firbenede dyr om ugen. Mekanismen bag sammenhængen mellem at spise meget rødt kød og risiko for tyktarmskræft er ikke afklaret. Tine Kopp og kolleger beskriver i dette nummer resultaterne af undersøgelse, der gør, at man nu er kommet et skridt nærmere en forklaring.

Maria Wielsøe og kolleger har set på betydningen af kost og miljøforureningers betydning for udvikling af brystkræft hos grønlandske kvinder. De fandt, at frugt og grønt havde en beskyttende effekt, mens der var en sammenhæng mellem miljøforureninger og øget risiko for brystkræft.

Når vi brænder stearinlys dannes der partikler i indemiljøet. En dansk undersøgelse fandt, at 60 % af de ultrafine partikler i indemiljøet stammer fra brændende lys. Peter Møller og kolleger har sammenlignet farligheden af partikler fra stearinlys og partikler fra dieseludstødning i eksperimentelle undersøgelser i dyr. Resultaterne af undersøgelsen peger på, at koncentrationen af partikler fra stearinlys i indemiljøet bør nedbringes, og forfatterne anfører eksempler på, hvordan det kan gøres.

Heldigvis betyder det meget mere for helbredet, hvordan man lever mellem nytår og jul, end mellem jul og nytår, så nyd julemad og julelys med god samvittighed.

Tak til alle jer, der har bidraget med artikler til det blå blad og tak til læserne for jeres støtte.

God jul til jer og til alle bladets læsere.

Hilde Balling

---

# Kød og kostfibre interagerer med det medfødte immunsystem i forhold til udvikling af tyktarmskræft

Af Tine Iskov Kopp<sup>1,2</sup>, Ulla Voge<sup>3</sup>, Anne Tjønneland<sup>1</sup>, Vibeke Andersen<sup>4,5,6</sup>

---

**Tyktarmskræft er den næstmest almindelige form for kræft i Vesten med et stigende antal i hele verden. Miljøfaktorer siges at forklare 65 % af årsagen til tyktarmskræft, hvor især højt indtag af kød og lavt fiberindtag er velkendte risikofaktorer. Fødevarestyrelsen anbefaler derfor også at man højst spiser 500 g kød om ugen. I dette studie har vi undersøgt, om genetiske variationer i de såkaldte Toll-like receptorer i tarmen, som er en del af det medfødte immunsystem, er associeret med risiko for tyktarmskræft, og i hvor høj grad indtag af kød og fibre påvirker risikoen i et dansk kohortestudie. Resultater fra studiet har gjort, at vi er kommet et skridt nærmere en forklaring på, hvorfor man får tyktarmskræft af at spise kød – og hvorfor fibre beskytter mod tyktarmskræft.**

## Introduktion

Flere kost- og livstilsfaktorer er associeret med tyktarmskræft, men især højt indtag af rødt kød og lavt indtag af kostfibre er blandt de mest konsistente risikofaktorer for tyktarmskræft (1). Rødt kød er defineret som kød fra firbenede dyr og inkluderer både forarbejdet og uforarbejdet kød og vil i denne artikel blot blive benævnt som kød. Årsagen til den øgede

risiko for indtag af kød er midlertidig ikke klarlagt, men flere mulige mekanismer er forslået, heriblandt dannelse af stegemutagener ("HCA" og "PAH") under tilberedning af kødet, dannelse af kræftfremkaldende nitrosaminer fra tilsat nitrit, eksponering for hæng og jern fra kødet og induktion af inflammation i tarmen på grund af ændret sammensætning af tarmfloraen. Omvendt bidrager kostfibre med såkaldte kortkædede fedtsyrer (SCFA) til tarmvæggens yderste epitellag ved fermentering af ikke-absorberede kostfibre og stivelse, hvilket er afgørende for vedligeholdelse af tarmens integritet, og har desuden anti-inflammatoriske og anti-cancer egenskaber.

Ved at bruge funktionelle enkelt nukleotid polymorfier (SNPs) og interaktion med kost og livsstil kan man afdække vigtige biologiske reaktionsveje for udvikling af tyktarmskræft. Interaktion mellem kost- og livsstilsfaktor og genetisk variation i forhold til sygdom vil placere kost- og livsstilsfaktoren og genet i samme biologiske reaktionsvej, som fører til sygdom. Derfor har vi, såvel som andre forskningsgrupper, søgt efter gen-kost interaktioner i forhold til tyktarmskræft som en måde at identificere den molekylære mekanisme bag kødinduceret tyktarmskræft. Vi har undersøgt interaktion mellem kødindtag på den ene side og variation i N-acetyltransferaser, som aktiverer HCA og PAH; ATB-binding cassette transportere, som findes i tarmen og som transporterer fedtsyrer, bakterieprodukter og kostcarcinogener; hæmoxxygenase-1, som deltager i nedbrydning af hæm; O6-Methylguanine-DNA methyltransferase, som reparerer DNA skade forårsaget af nitrosaminer fra kødet; base excision repair gener, som reparerer oxidativt DNA skade dannet under kogning af kød; og inflammatoriske mediatorer. Af alle disse undersøgte reaktionsveje fandt vi

---

<sup>1</sup> Center for Kræftforskning, Kræftens Bekæmpelse

<sup>2</sup> Det Danske Scleroseregister, Rigshospitalet

<sup>3</sup> Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø

<sup>4</sup> Fokuseret enhed for molekylær diagnostik og Klinisk forskning, Universitetshospitalet Sønderjylland

<sup>5</sup> Institut for Regional Sundhedsforskning, Syddansk Universitet

<sup>6</sup> Institut for Molekylær Medicin, Syddansk Universitet

---

konsekvent den stærkeste association blandt de inflammatoriske reaktionsveje (2-4). Både i forhold til kødindtag (og andre fødevarer), men også i forhold til risiko for tyktarmskræft *per se*. Polymorfier i *IL10* (koder for interleukin (IL) 10) og *PTGS2* (koder for cyclooxygenase-2 (COX-2)) interagerede med kødindtag, mens polymorfier i *IL1B* (koder for IL-1 $\beta$ ), *NFKB1* (koder for NF- $\kappa$ B) og *PTGS2* var associeret med tyktarmskræft risiko *per se* (3). Andre fødevarer, inklusive kostfibre, interagerede også med polymorfier i disse gener, hvilket understøtter kostens rolle i udviklingen af tyktarmskræft.

Toll-like receptorer (TLR) er en del af det medfødte immunforsvar og findes i store mængder i det yderste mucøse epitellag - mucosa - på indersiden af tarmen og fungerer derved som en barriere mellem tarmfloraen og resten af kroppen. Herudover eksisterer der et gensidigt gavnligt forhold mellem tarmfloraen og mucosa, hvor epitelcellerne bruger SCFA som en livsnødvendig energikilde. Dette komplekse sammenspil mellem mucosa og tarmfloraen styres af TLRerne. TLRerne aktiveres af visse signalmolekyler på bakterier, hvilket igen påvirker intracellulær NF- $\kappa$ B signalering, COX-2 aktivering og produktion af IL-1 $\beta$  and IL-10.

Formålet med dette studie var at undersøge sammenhængen mellem genetisk bestemt variation i TLR aktivitet i forhold til risiko for tyktarmskræft og interaktion mellem TLR og kostfaktorer - især kød og kostfibre - i den danske "Kost, Kræft og Helbred" (KKH) kohorte. Herudover ledte vi efter mulige interaktioner mellem tidligere undersøgte polymorfier i *IL10*, *IL1B*, *PTGS2* og *NFKB1* og *TLR* polymorfier og primært kød- og kostfiberindtag for at vurdere deres mulige involvering i de biologiske reaktionsveje i kødinduceret tyktarmskræft.

## Metode og materialer

KKH-kohorten er en dansk, prospektiv kohorte, som består af over 57.000 deltagere, der har svaret på detaljerede spørgsmål om

kost og livsstil og fået taget blodprøver tilbage i midten af halvfemserne. Fra blodprøverne er DNA ekstraheret og DNAet blev brugt til bestemmelse af genotyper. Deltagerne blev fulgt for tyktarmskræftdiagnose fra de indgik i kohorten indtil datoen for tyktarmskræft diagnose, død, emigration eller indtil 31. december 2009. I alt 1.038 deltagere blev diagnosticeret med tyktarmskræft i opfølgingsperioden. En sammenligningskohorte på 1.857 deltagere blev tilfældigt udvalgt på tidspunktet for deltagelse i kohorten resulterende i et case-kohorte studie. Pga. manglende data på enten genotype eller mulig effektmodifikation blev den endelige studiepopulation på 897 deltagere med tyktarmskræft og 1.689 deltagere til at sammenligne med. Tid-til-event analyser blev udregnet som en uvægtet Cox regressionsanalyse med alder som underliggende tidsakse, hvilket gav incidens-rate-ratioer (IRR) for sammenhæng mellem genotype og tyktarmskræftisiko.

## Resultater og diskussion

Baseline karakteristika er præsenteret i tabel 1. To af polymorfierne i hhv. *TLR2* ( $P=0,018$ ) og *TLR4* ( $P=0,044$ ) var associeret med tyktarmskræft *per se* (tabel 2). Vi fandt også associationer mellem indtag af kød og polymorfier i *TLR1* ( $P$ -værdi for interaktion ( $P_{int}$ )= $0,032$ ) og *TLR10* ( $P_{int}=0,026$  og  $0,036$ ), og indtag af kornprodukter og *TLR4* ( $P=0,044$ ) i forhold til risiko for udvikling af tyktarmskræft (tabel 3). Tilsvarende fandt vi en grænsesignifikant association mellem indtag af kostfibre og *TLR4* ( $P=0,070$ ) i forhold til risiko for udvikling af tyktarmskræft (tabel 3). I en supplerende analyse (tabel 4), kunne vi vise, at *TLR1* og *TLR10* variant allelbærere havde en nedsat risiko på 38-48 % for tyktarmskræft, hvis de fik en kost med lavt kød og højt fiberindtag. Et variant allel er det allel, som færrest i en population bærer og som formodes at være det, som er ændret (ved mutation) fra det oprindelige allel. Denne beskyttelse, som bærere af det variante allel havde, var ikke til stede blandt dem, der indtog en kost med meget kød og lidt fiber, som alle have risikoestimer over 1 og dermed øget risiko for tyktarmskræft. Blandt dem, som

Tabel 1. Baseline karakteristika af studiepopulationen og sammenhæng med udvalgte demografiske og andre kendte risikofaktorer for tyktarmskræft.

Variable	Cases		Sammenligningskohorte		IRR <sup>a</sup> (95 % CI)
	n (%)	Median (5-95 %)	n (%)	Median (5-95 %)	
Total	897 (100)		1689 (100)		
Køn					
Mænd	502 (56)		906 (54)		
Kvinder	395 (44)		783 (46)		
Alder ved inklusion (år)		58 (51-64)		56 (50-64)	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )		26.3 (20.7-34.4)		25.7 (20.5-33.0)	1.03 (1.00-1.07) <sup>d</sup>
Fødevarerindtag (g/dag)					
Alkohol <sup>b</sup>		15.2 (1.0-70.3)		14.2 (1.1-66.3)	1.03 (1.00-1.07) <sup>e</sup>
Kostfibre		19.8 (10.7-32.7)		20.6 (10.8-34.2)	0.89 (0.81-0.98) <sup>f</sup>
Rødt kød		112.8 (46.9-233.4)		109.1 (42.9-236.3)	1.02 (0.99-1.05) <sup>g</sup>
Rygestatus					
Aldrig	270 (30)		560 (33)		1.00 (ref.)
Tidligere	266 (30)		503 (30)		1.00 (0.84-1.19)
Nuværende	361 (40)		626 (37)		1.11 (0.94-1.31)
NSAID brug <sup>c</sup>					
Nej	620 (69)		1164 (69)		1.00 (ref.)
Ja	277 (31)		525 (31)		1.02 (0.88-1.17)
HRT brug blandt kvinder					
Aldrig	240 (61)		408 (52)		1.00 (ref.)
Tidligere	53 (13)		124 (16)		0.71 (0.52-0.96)
Nuværende	102 (26)		251 (32)		0.73 (0.58-0.92)

Værdierne er udtrykt som medianer (5 og 95 percentiler) eller som fraktioner (%). BMI, body mass index; HRT, hormonsubstitutionsterapi; IRR, incidensrate-ratio; NSAID, non-steroid anti-inflammatorisk drug.

<sup>a</sup>Risikoestimerne for tyktarmskræft er gensidigt justeret.

<sup>b</sup>Blandt dem, der drikker alkohol.

<sup>c</sup>NSAID brug er defineret som  $\geq 2$  piller per måned i løbet af et år.

<sup>d</sup>Risikoestimat per ekstra 2 kg/m<sup>2</sup>.

<sup>e</sup>Risikoestimat for hvert ekstra indtag af 10 g alkohol per dag.

<sup>f</sup>Risikoestimat for hvert ekstra indtag af 10 g kostfibre per dag.

<sup>g</sup>Risikoestimat for hvert ekstra indtag af 25 g kød per dag.

havde et lavt fiberindtag eller højt kødindtag, var der ingen forskel i tyktarmsrisiko i forhold til hvilken genotype man havde. For yderligere at karakterisere den molekulære mekanisme bag kødinduceret tyktarmskræft undersøgte vi interaktioner med polymorfier i inflammatoriske gener og fandt interaktioner mellem *PTGS2* og *IL1 $\beta$*  på den ene side og *TLR1* og *TLR10* på den anden side i forhold til risiko for tyktarmskræft *per se* (tabel 5). Indtag af kød interagerede med kombinationer af polymorfier i *TLR1* og *TLR10* og polymorfier i *NFKB1*, *IL10*, *IL1 $\beta$*  og *PTGS2* (tabel 6), hvorimod indtag af kostfibre interagerede med kombinationer af *TLR4* polymorfien og polymorfier i *IL10* og *PTGS2* (tabel 7).

Disse resultater placerer TRLER, inflammation og kød i samme årsagskæde fra indtag af kød til tyktarmskræft og tyder på, at kød muligvis

inducerer tyktarmskræft via aktivering af TLR1 og TLR10 efterfulgt af aktivering af NF- $\kappa$ B-initieret transskription af inflammatoriske gener (figur 1). TLR1 vides at blive aktiveret af overfladeproteiner hos gramnegative bakterier - såkaldte lipopolysakkarider, og studier tyder på, at TLR10 er en vigtig mediator for *Listeria monocytogenes*-induceret inflammation (5). Netop *L. monocytogenes* er en velkendt fødevareråben patogen, som findes i kød og forarbejdede fødevarer pga. dens evne til at overleve almindelige metoder til fødevarerforarbejdning såsom ekstreme pH-værdier, høj saltkoncentration, lavt vandindhold og nedkøling. Og selvom adskillige metoder til at ødelægge bakterien er udviklet, kan nogle overfladesignalmolekyler stadig være til stede, selvom fødevaren ikke længere indeholder levende mikroorganismer (6).

Tabel 2. Risikoestimer for tyktarmskræft i forhold til de undersøgte polymorfier.

	<i>N</i> <sub>cases</sub> / <i>N</i> <sub>sammenligningskohorte</sub>	IRR (95 % KI) <sup>a</sup>	IRR (95 % KI) <sup>b</sup>	<i>P</i> -værdi <sup>c</sup>
<i>TLR1</i> /rs4833095				
TT	566/993	1.00 (ref.)	1.00 (ref.)	
TC	294/614	0.91 (0.79-1.05)	0.91 (0.79-1.05)	0.20
CC	37/82	0.87 (0.62-1.22)	0.88 (0.63-1.25)	0.48
TC+CC	331/696	0.90 (0.79-1.03)	0.91 (0.79-1.04)	0.17
<i>TLR1</i> /rs5743611				
GG	711/1369	1.00 (ref.)	1.00 (ref.)	
GC	176/304	1.06 (0.90-1.24)	1.05 (0.89-1.24)	0.54
CC	10/16	1.20 (0.63-2.29)	1.06 (0.54-2.06)	0.87
GC+CC	186/320	1.06 (0.91-1.25)	1.05 (0.90-1.24)	0.53
<i>TLR2</i> /rs11938228				
CC	354/723	1.00 (ref.)	1.00 (ref.)	
CT	432/774	1.17 (1.02-1.35)	1.19 (1.04-1.37)	0.014
TT	111/192	1.11 (0.90-1.37)	1.12 (0.90-1.39)	0.30
CT+TT	543/966	1.16 (1.01-1.32)	1.18 (1.03-1.35)	0.018
<i>TLR2</i> /rs3804099				
TT	302/538	1.00 (ref.)	1.00 (ref.)	
TC	459/850	0.96 (0.83-1.11)	0.95 (0.82-1.09)	0.45
CC	136/308	0.85 (0.69-1.04)	0.83 (0.68-1.02)	0.081
TC+CC	595/1151	0.93 (0.81-1.07)	0.92 (0.80-1.06)	0.22
<i>TLR2</i> /rs4696480				
TT	229/430	1.00 (ref.)	1.00 (ref.)	
TA	449/849	1.03 (0.88-1.21)	1.03 (0.88-1.21)	0.71
AA	219/410	1.00 (0.83-1.21)	1.00 (0.83-1.20)	0.99
TA+AA	668/1259	1.02 (0.88-1.19)	1.02 (0.88-1.19)	0.79
<i>TLR2</i> /rs1816702				
CC	690/1260	1.00 (ref.)	1.00 (ref.)	
CT	191/395	0.89 (0.76-1.05)	0.88 (0.75-1.03)	0.11
TT	16/34	0.87 (0.53-1.43)	0.88 (0.53-1.44)	0.60
CT+TT	207/429	0.89 (0.76-1.04)	0.88 (0.75-1.02)	0.10
<i>TLR3</i> /rs3775291				
GG	425/824	1.00 (ref.)	1.00 (ref.)	
GA	398/708	1.07 (0.93-1.22)	1.07 (0.93-1.23)	0.33
AA	74/157	0.90 (0.70-1.14)	0.92 (0.72-1.17)	0.50
GA+AA	472/865	1.03 (0.91-1.18)	1.04 (0.92-1.19)	0.53
<i>TLR4</i> /rs1554973				
TT	546/981	1.00 (ref.)	1.00 (ref.)	
TC	309/595	0.96 (0.84-1.11)	0.97 (0.84-1.11)	0.66
CC	42/113	0.73 (0.54-1.00)	0.72 (0.53-0.98)	0.039
TC+CC	351/708	0.93 (0.81-1.06)	0.93 (0.81-1.06)	0.29
CC vs. TC+TT	42/113	0.74 (0.55-1.01)	0.73 (0.53-0.99)	0.044
<i>TLR5</i> /rs5744168				
CC	793/1477	1.00 (ref.)	1.00 (ref.)	
CT	101/204	0.89 (0.72-1.09)	0.89 (0.72-1.09)	0.25
TT	3/8	0.66 (0.21-2.06)	0.73 (0.22-2.39)	0.60
CT+TT	104/212	0.88 (0.72-1.07)	0.88 (0.72-1.08)	0.22
<i>TLR10</i> /rs11096955				
AA	414/710	1.00 (ref.)	1.00 (ref.)	
AC	386/794	0.91 (0.80-1.05)	0.91 (0.80-1.05)	0.20
CC	97/185	0.93 (0.74-1.17)	0.93 (0.74-1.16)	0.50
AC+CC	483/979	0.92 (0.80-1.05)	0.92 (0.80-1.04)	0.19
<i>TLR10</i> /rs4129009				
AA	643/1154	1.00 (ref.)	1.00 (ref.)	
AG	230/487	0.91 (0.79-1.06)	0.91 (0.79-1.06)	0.23
GG	24/48	0.95 (0.63-1.44)	0.97 (0.63-1.48)	0.87
AG+GG	254/53	0.92 (0.79-1.06)	0.92 (0.79-1.06)	0.25

BMI, body mass index; HRT, hormonsubstitutionsterapi; IRR, incidensrate-ratio; KI, konfidensinterval; NSAID, non-steroid anti-inflammatorisk drug.

<sup>a</sup> Rå – justeret for alder og køn.

<sup>b</sup> Herudover, justeret for rygestatus, alkohol indtag, HRT status (blandt kvinder), BMI, NSAID brug, indtag af kød og kostfibre.

<sup>c</sup> P-værdi for de justerede risikoestimer.



Tabel 3. Interaktion mellem kostfaktorer og de undersøgte *TLR* polymorfier i forhold til risiko for tyktarmskræft.

	<i>IRR<sup>a</sup> (95 % KI)</i>	<i>P-værdi<sup>b</sup></i>	<i>IRR<sup>a</sup> (95 % KI)</i>	<i>P-værdi<sup>b</sup></i>	<i>IRR<sup>a</sup> (95 % KI)</i>	<i>P-værdi<sup>b</sup></i>
	<i>Kød per 25 g/dag</i>		<i>Kornprodukter per 50 g/dag</i>		<i>Kostfibre per 10 g/dag</i>	
<i>TLR1/rs4833095</i>						
TT	1.00 (0.96-1.03)		1.01 (0.94-1.09)		0.91 (0.80-1.03)	
TC+CC	1.05 (1.01-1.10)	0.032	1.03 (0.94-1.14)	0.66	0.86 (0.74-1.01)	0.61
<i>TLR1/rs5743611</i>						
GG	1.02 (0.98-1.05)		1.01 (0.94-1.09)		0.87 (0.78-0.96)	
GC+CC	1.04 (0.97-1.10)	0.57	1.06 (0.94-1.19)	0.40	1.00 (0.81-1.23)	0.22
<i>TLR2/rs11938228</i>						
CC	1.03 (0.99-1.08)		1.00 (0.91-1.09)		0.87 (0.74-1.02)	
CT+TT	1.01 (0.97-1.05)	0.41	1.03 (0.95-1.11)	0.49	0.90 (0.80-1.02)	0.70
<i>TLR2/rs3804099</i>						
TT	1.03 (0.99-1.08)		1.04 (0.94-1.15)		0.91 (0.78-1.07)	
TC+CC	1.01 (0.98-1.05)	0.42	1.01 (0.93-1.09)	0.53	0.88 (0.78-0.99)	0.72
<i>TLR2/rs4696480</i>						
TT	1.00 (0.95-1.05)		1.03 (0.92-1.14)		0.88 (0.74-1.05)	
TA+AA	1.03 (0.99-1.06)	0.31	1.02 (0.94-1.10)	0.83	0.90 (0.80-1.00)	0.87
<i>TLR2/rs1816702</i>						
CC	1.02 (0.99-1.05)		1.02 (0.95-1.10)		0.90 (0.81-1.00)	
CT+TT	1.01 (0.95-1.06)	0.65	1.00 (0.89-1.12)	0.71	0.85 (0.69-1.04)	0.60
<i>TLR3/rs3775291</i>						
GG	1.02 (0.98-1.06)		1.03 (0.94-1.12)		0.93 (0.81-1.07)	
GA+AA	1.02 (0.98-1.06)	0.97	1.01 (0.93-1.10)	0.73	0.86 (0.75-0.98)	0.37
<i>TLR4/rs1554973</i>						
TT+TC	1.02 (0.99-1.05)		1.01 (0.94-1.08)		0.88 (0.79-0.97)	
CC	1.06 (0.92-1.23)	0.54	1.21 (1.01-1.45)	0.044	1.26 (0.86-1.85)	0.070
<i>TLR5/rs5744168</i>						
CC	1.03 (1.00-1.06)		1.02 (0.94-1.09)		0.89 (0.80-0.98)	
CT+TT	0.95 (0.87-1.04)	0.10	1.04 (0.89-1.21)	0.77	0.94 (0.70-1.26)	0.69
<i>TLR10/rs11096955</i>						
AA	0.99 (0.95-1.03)		1.02 (0.94-1.11)		0.93 (0.81-1.07)	
AC+CC	1.05 (1.01-1.08)	0.026	1.02 (0.93-1.11)	0.95	0.86 (0.76-0.98)	0.39
<i>TLR10/rs4129009</i>						
AA	1.00 (0.97-1.04)		1.01 (0.94-1.09)		0.88 (0.79-0.99)	
AG+GG	1.07 (1.01-1.13)	0.036	1.04 (0.93-1.16)	0.61	0.91 (0.76-1.10)	0.75
<i>TLR1/rs4833095</i>						
TT	0.99 (0.96-1.02)		1.04 (0.99-1.09)		1.00 (0.92-1.08)	
TC+CC	0.97 (0.93-1.00)	0.25	1.00 (0.94-1.06)	0.26	0.92 (0.83-1.03)	0.24
<i>TLR1/rs5743611</i>						
GG	0.98 (0.95-1.01)		1.01 (0.96-1.05)		0.98 (0.91-1.05)	
GC+CC	0.97 (0.93-1.02)	0.68	1.07 (0.99-1.15)	0.15	0.94 (0.79-1.12)	0.73
<i>TLR2/rs11938228</i>						
CC	0.99 (0.94-1.03)		1.03 (0.98-1.09)		1.01 (0.92-1.11)	
CT+TT	0.98 (0.95-1.01)	0.77	1.01 (0.96-1.07)	0.56	0.94 (0.87-1.03)	0.27
<i>TLR2/rs3804099</i>						
TT	0.99 (0.95-1.03)		1.01 (0.94-1.08)		0.95 (0.85-1.05)	
TC+CC	0.98 (0.95-1.01)	0.52	1.03 (0.98-1.07)	0.68	0.98 (0.91-1.06)	0.56
<i>TLR2/rs4696480</i>						
TT	0.98 (0.94-1.02)		1.01 (0.94-1.09)		0.93 (0.82-1.06)	
TA+AA	0.98 (0.95-1.01)	0.94	1.02 (0.98-1.07)	0.74	0.98 (0.91-1.06)	0.45
<i>TLR2/rs1816702</i>						
CC	0.98 (0.95-1.01)		1.02 (0.97-1.07)		0.96 (0.89-1.03)	
CT+TT	0.98 (0.93-1.03)	0.94	1.02 (0.96-1.09)	0.92	1.01 (0.90-1.13)	0.42
<i>TLR3/rs3775291</i>						
GG	0.99 (0.96-1.03)		1.05 (0.99-1.11)		1.00 (0.92-1.10)	
GA+AA	0.97 (0.94-1.00)	0.28	1.00 (0.95-1.05)	0.18	0.94 (0.86-1.02)	0.27
<i>TLR4/rs1554973</i>						
TT	0.98 (0.95-1.01)		1.02 (0.98-1.06)		0.97 (0.91-1.04)	
TC+CC	0.98 (0.91-1.06)	0.94	1.04 (0.93-1.17)	0.93	0.98 (0.71-1.35)	0.97
<i>TLR5/rs5744168</i>						
CC	0.98 (0.95-1.00)		1.03 (0.98-1.07)		0.97 (0.90-1.04)	
CT+TT	1.01 (0.94-1.08)	0.36	0.98 (0.88-1.09)	0.41	0.98 (0.83-1.16)	0.87
<i>TLR10/rs11096955</i>						
AA	0.99 (0.96-1.03)		1.05 (0.99-1.11)		0.97 (0.89-1.06)	
AC+CC	0.97 (0.94-1.00)	0.29	1.00 (0.95-1.05)	0.18	0.97 (0.89-1.06)	0.95
<i>TLR10/rs4129009</i>						
AA	0.98 (0.95-1.01)		1.02 (0.98-1.07)		0.98 (0.91-1.06)	
AG+GG	0.98 (0.94-1.02)	0.91	1.01 (0.94-1.09)	0.80	0.94 (0.84-1.06)	0.54

BMI, body mass index; HRT, hormonsubstitutionsterapi; IRR, incidensrate-ratio; KI, konfidensinterval; NSAID, non-steroid anti-inflammatorisk drug.

<sup>a</sup> Justeret for alder, køn, rygestatus, alkohol indtag, HRT status (blandt kvinder), BMI, NSAID brug, indtag af kød og kostfibre.

<sup>b</sup> P-værdi for interaktion for de justerede risikoeestimater på en multiplikativ skala.



Tabel 4. Interaktion mellem *TLR1/rs4833095*, *TLR10/rs11096955* og *TLR10/rs4129009* og kombinationer af indtag af kød og kostfibre i forhold til risiko for tyktarmskræft.

	Kød/kostfiber indtag				Kød/kostfiber indtag				P-værdi <sup>b</sup>	
	N <sub>Cases</sub> /N <sub>Sammenligningskohorte</sub>		IRR (95 % KI) <sup>a</sup>		IRR (95 % KI) <sup>a</sup>		IRR (95 % KI) <sup>a</sup>		IRR (95 % KI) <sup>a</sup>	
	Lavt/højt <sup>d</sup>	Lavt/lavt	Højt/højt	Højt/lavt	Lavt/højt <sup>c</sup>	Lavt/lavt	Højt/højt	Lavt/lavt	Højt/højt	Højt/lavt
<b><i>TLR1/rs4833095</i></b>										
TT	69/126	130/256	125/254	242/357	1.00 (ref.)	0.90 (0.67-1.21)	0.92 (0.69-1.23)	1.13 (0.86-1.49)		
TC+CC	24/84	73/165	83/187	151/260	0.52 (0.33-0.83)	0.86 (0.62-1.20)	0.91 (0.66-1.26)	1.08 (0.81-1.44)	0.084	
<b><i>TLR10/rs11096955</i></b>										
AA	52/87	94/183	89/176	179/264	1.00 (ref.)	0.85 (0.60-1.19)	0.85 (0.61-1.19)	1.05 (0.77-1.44)		
AC+CC	41/123	109/238	119/265	214/353	0.57 (0.38-0.86)	0.80 (0.58-1.12)	0.85 (0.61-1.17)	1.01 (0.75-1.38)	0.12	
<b><i>TLR10/rs4129009</i></b>										
AA	74/147	150/301	139/290	280/416	1.00 (ref.)	0.99 (0.75-1.31)	0.99 (0.75-1.31)	1.26 (0.97-1.63)		
AG+GG	19/63	53/120	69/151	113/201	0.62 (0.37-1.04)	0.93 (0.65-1.33)	1.04 (0.75-1.45)	1.14 (0.85-1.53)	0.34	

BMI, body mass index; HRT, hormonsubstitutionsterapi; IRR, incidensrate-ratio; KI, konfidensinterval; NSAID, non-steroid anti-inflammatorisk drug.

<sup>a</sup> Justeret for alder, køn, rygestatus, alkohol indtag, HRT status (blandt kvinder), BMI og NSAID brug.

<sup>b</sup> P-værdi for interaktion for de justerede risikoestimer på en multiplikativ skala.

<sup>c</sup> Lavt indtag af kød er defineret som mindre end første tertile (dvs. blandt kvinder <74.7773 g og blandt mænd <116.449 g) hvorimod et højt indtag af kød er defineret som mere end første tertile. Lavt indtag af kostfibre er defineret som mindre end tredje tertile (dvs. blandt kvinder >22.1494 og blandt mænd >22.9386) hvorimod et højt indtag er mere end tredje tertile for kostfibre. Disse definitioner er i overensstemmelse med de officielle danske anbefalinger på mindst 25 g kostfibre per dag og ikke mere end 500 g kød per uge.

Tabel 5. Risikoestimer for tyktarmskræft i forhold til kombinationer af *TLR10*, *TLR1*, *NFKB1*, *IL1B*, *IL10* og *PTGS2* polymorfier.

	<b>NFKB1/rs28362491</b>					<b>IL1B/rs4848306</b>				
	I/I N <sub>cases</sub> /N <sub>smi.kohor</sub> te	I/D+DD N <sub>cases</sub> /N <sub>smi.kohor</sub> te	I/I IRR (95 % KI) <sup>a</sup>	I/D+DD IRR (95 % KI) <sup>a</sup>	P <sup>b</sup>	GG N <sub>cases</sub> /N <sub>smi.kohor</sub> te	GA+AA N <sub>cases</sub> /N <sub>smi.kohor</sub> te	GG IRR (95 % KI)	GA+AA IRR (95 % KI)	P <sup>b</sup>
<i>TLR1</i> /rs4833095										
TT	181/386	355/578	1.00 (ref.)	1.24 (1.04-1.47)		182/301	111/186	1.00 (ref.)	1.07 (0.87-1.31)	
TC+CC	118/256	199/417	1.03 (0.82-1.30)	1.07 (0.88-1.31)	0.24	126/224	47/139	1.12 (0.92-1.36)	0.76 (0.56-1.03)	0.045
<i>TLR4</i> /rs1554973										
TT+TC	284/595	528/932	1.00 (ref.)	1.14 (0.99-1.31)		297/499	147/303	1.00 (ref.)	0.94 (0.78-1.13)	
CC	15/47	26/63	0.64 (0.38-1.08)	0.94 (0.63-1.40)	0.45	11/26	11/22	0.85 (0.47-1.55)	0.82 (0.46-1.46)	0.070
<i>TLR10</i> /rs11096955										
AA	129/262	261/422	1.00 (ref.)	1.19 (0.96-1.46)		135/217	70/129	1.00 (ref.)	1.03 (0.79-1.33)	
AC+CC	170/380	293/573	0.96 (0.77-1.20)	1.08 (0.88-1.33)	0.73	173/308	88/196	1.13 (0.96-1.34)	0.91 (0.73-1.14)	0.26
<i>TLR10</i> /rs4129009										
AA	208/447	403/673	1.00 (ref.)	1.22 (1.03-1.44)		216/361	125/214	1.00 (ref.)	1.06 (0.87-1.29)	
AG+GG	91/195	151/322	1.04 (0.81-1.33)	1.05 (0.86-1.30)	0.25	92/164	33/111	1.08 (0.87-1.34)	0.66 (0.46-0.95)	0.017
	<b>IL1B/rs1143623</b>					<b>IL10/rs3024505</b>				
	GG N <sub>cases</sub> /N <sub>smi.kohor</sub> te	GC+CC N <sub>cases</sub> /N <sub>smi.kohor</sub> te	GG IRR (95 % KI) <sup>a</sup>	GC+CC IRR (95 % KI) <sup>a</sup>	P <sup>b</sup>	CC N <sub>cases</sub> /N <sub>smi.kohor</sub> te	CT+TT N <sub>cases</sub> /N <sub>smi.kohor</sub> te	CC IRR (95 % KI) <sup>a</sup>	CT+TT IRR (95 % KI) <sup>a</sup>	P <sup>b</sup>
<i>TLR1</i> /rs4833095										
TT	274/524	45/83	1.00 (ref.)	1.03 (0.77-1.39)		382/683	170/297	1.00 (ref.)	1.02 (0.85-1.22)	
TC+CC	134/339	30/48	0.80 (0.67-0.97)	1.18 (0.83-1.70)	0.03	222/442	103/246	0.98 (0.83-1.16)	0.81 (0.66-1.00)	0.16
<i>TLR4</i> /rs1554973										
TT+TC	385/801	72/125	1.00 (ref.)	1.12 (0.88-1.43)		579/1062	256/494	1.00 (ref.)	0.94 (0.81-1.08)	
CC	23/62	3/6	0.74 (0.49-1.13)	1.19 (0.45-3.12)	0.21	25/63	17/49	0.73 (0.49-1.08)	0.72 (0.44-1.17)	0.86
<i>TLR10</i> /rs11096955										
AA	193/367	31/63	1.00 (ref.)	0.93 (0.65-1.32)		285/488	118/211	1.00 (ref.)	0.99 (0.80-1.23)	
AC+CC	215/496	44/68	0.84 (0.72-0.99)	1.22 (0.90-1.65)	0.028	319/637	155/332	0.95 (0.81-1.11)	0.86 (0.71-1.04)	0.53
<i>TLR10</i> /rs4129009										
AA	306/586	45/97	1.00 (ref.)	1.07 (0.82-1.41)		429/782	198/356	1.00 (ref.)	1.01 (0.86-1.19)	
AG+GG	102/277	21/34	0.76 (0.61-0.94)	1.13 (0.73-1.74)	0.012	175/343	75/187	1.01 (0.84-1.20)	0.78 (0.62-0.99)	0.11
	<b>PTGS2/rs20417</b>					<b>PTGS2/rs5275</b>				
	GG N <sub>cases</sub> /N <sub>smi.kohor</sub> te	GC+CC N <sub>cases</sub> /N <sub>smi.kohor</sub> te	GG IRR (95 % KI)	GC+CC IRR (95 % KI)	P <sup>b</sup>	TT N <sub>cases</sub> /N <sub>smi.kohor</sub> te	TC+CC N <sub>cases</sub> /N <sub>smi.kohor</sub> te	TT IRR (95 % KI)	TC+CC IRR (95 % KI)	P <sup>b</sup>
<i>TLR1</i> /rs4833095										
TT	392/673	139/277	1.00 (ref.)	0.87 (0.72-1.06)		258/372	273/578	1.00 (ref.)	0.74 (0.63-0.88)	
TC+CC	234/494	86/174	0.89 (0.76-1.05)	0.90 (0.71-1.14)	0.36	129/305	191/363	0.71 (0.57-0.87)	0.85 (0.70-1.02)	0.0007
<i>TLR4</i> /rs1554973										
TT+TC	592/1087	218/420	1.00 (ref.)	0.93 (0.80-1.09)		364/630	446/877	1.00 (ref.)	0.91 (0.79-1.04)	
CC	34/80	7/31	0.77 (0.64-1.09)	0.51 (0.25-1.07)	0.42	23/47	18/64	0.88 (0.59-1.33)	0.53 (0.33-0.86)	0.20
<i>TLR10</i> /rs11096955										
AA	284/475	103/205	1.00 (ref.)	0.90 (0.72-1.13)		178/258	209/422	1.00 (ref.)	0.79 (0.65-0.96)	
AC+CC	342/692	122/246	0.91 (0.78-1.07)	0.86 (0.70-1.06)	0.79	209/419	255/519	0.82 (0.67-1.00)	0.80 (0.66-0.97)	0.12
<i>TLR10</i> /rs4129009										
AA	452/789	153/312	1.00 (ref.)	0.87 (0.73-1.05)		293/436	312/665	1.00 (ref.)	0.75 (0.64-0.88)	
AG+GG	174/378	72/139	0.88 (0.74-1.05)	0.92 (0.72-1.18)	0.28	94/241	152/276	0.66 (0.52-0.84)	0.90 (0.74-1.09)	0.0001

BMI, body mass index; HRT, hormonsubstitutionssterapi; IRR, incidensrate-ratio; KI, konfidensinterval; NSAID, non-steroid anti-inflammatorisk drug.

<sup>a</sup> Justeret for alder, køn, rygestatus, alkohol indtag, HRT status (blandt kvinder), BMI, NSAID brug, indtag af kød og kostfibre.

<sup>b</sup> P-værdi for interaktion for de justerede risikoestimer på en multiplikativ skala.

Tabel 6. Risikoeestimater for tyktarmskræft i forhold til kombinationer af *TLR10*, *TLR1*, *NFKB1*, *IL1B*, *IL10* og *PTGS2* polymorfier per 25 g kød per dag.

	<b>NFKB1/rs28362491</b>				<b>IL1B/rs4848306</b>			
	I/I N <sub>cases</sub> /N <sub>ctrl</sub> kohor te	I/D+DD N <sub>cases</sub> /N <sub>ctrl</sub> kohor te	I/I IRR (95% KI) <sup>a</sup>	I/D+DD IRR (95% KI) <sup>a</sup>	GG N <sub>cases</sub> /N <sub>ctrl</sub> kohor te	GA+AA N <sub>cases</sub> /N <sub>ctrl</sub> kohor te	GG IRR (95% KI) <sup>a</sup>	GA+AA IRR (95% KI) <sup>a</sup>
<i>TLR10</i> /rs4833095								
TT	181/386	355/578	0.99 (0.93-1.06)	1.00 (0.96-1.04)	182/301	111/186	1.01 (0.98-1.04)	0.99 (0.92-1.05)
TC+CC	118/256	199/417	1.02 (0.95-1.10)	1.08 (1.03-1.13)	126/224	47/139	1.06 (0.99-1.13)	1.16 (1.03-1.30)
<i>TLR10</i> /rs11096955								
AA	129/262	261/422	0.99 (0.92-1.06)	0.99 (0.94-1.04)	135/217	70/129	1.01 (0.97-1.04)	0.99 (0.92-1.07)
AC+CC	170/380	293/573	1.02 (0.96-1.09)	1.07 (1.02-1.11)	173/308	88/196	1.06 (1.00-1.12)	1.09 (0.99-1.20)
<i>TLR10</i> /rs4129009								
AA	208/447	403/673	1.00 (0.95-1.06)	1.00 (0.97-1.04)	216/361	125/214	1.02 (0.99-1.05)	0.99 (0.93-1.06)
AG+GG	91/195	151/322	1.01 (0.92-1.11)	1.12 (1.05-1.20)	92/164	33/111	1.08 (0.99-1.17)	1.24 (1.08-1.42)
<i>IL10</i> /rs3024505								
CC	GG N <sub>cases</sub> /N <sub>ctrl</sub> kohor te	GC+CC N <sub>cases</sub> /N <sub>ctrl</sub> kohor te	GG IRR (95% KI) <sup>a</sup>	GC+CC IRR (95% KI) <sup>a</sup>	CC N <sub>cases</sub> /N <sub>ctrl</sub> kohor te	CT+TT N <sub>cases</sub> /N <sub>ctrl</sub> kohor te	CC IRR (95% KI) <sup>a</sup>	CT+TT IRR (95% KI) <sup>a</sup>
<i>TLR10</i> /rs4833095								
TT	274/524	45/83	0.99 (0.96-1.01)	1.02 (0.89-1.15)	382/683	170/297	0.99 (0.94-1.03)	1.02 (0.97-1.08)
TC+CC	134/339	30/48	1.07 (1.01-1.15)	1.06 (0.94-1.20)	222/442	103/246	1.04 (0.99-1.10)	1.08 (1.03-1.14)
<i>TLR10</i> /rs11096955								
AA	193/367	31/63	0.99 (0.96-1.02)	0.97 (0.84-1.11)	285/488	118/211	0.96 (0.92-1.02)	1.03 (0.97-1.09)
AC+CC	215/496	44/68	1.06 (1.00-1.12)	1.09 (0.98-1.21)	319/637	155/332	1.04 (1.00-1.10)	1.06 (1.01-1.11)
<i>TLR10</i> /rs4129009								
AA	306/586	45/97	0.99 (0.96-1.01)	1.02 (0.92-1.13)	429/782	198/356	0.98 (0.94-1.03)	1.03 (0.99-1.08)
AG+GG	102/277	21/34	1.12 (1.03-1.21)	1.12 (0.91-1.38)	175/343	75/187	1.06 (1.00-1.13)	1.09 (0.98-1.22)
<i>PTGS2</i> /rs20417								
GG	GG N <sub>cases</sub> /N <sub>ctrl</sub> kohor te	GC+CC N <sub>cases</sub> /N <sub>ctrl</sub> kohor te	GG IRR (95% KI) <sup>a</sup>	GC+CC IRR (95% KI) <sup>a</sup>	TT N <sub>cases</sub> /N <sub>ctrl</sub> kohor te	TC+CC N <sub>cases</sub> /N <sub>ctrl</sub> kohor te	TT IRR (95% KI) <sup>a</sup>	TC+CC IRR (95% KI) <sup>a</sup>
<i>TLR10</i> /rs4833095								
TT	392/673	139/277	0.98 (0.94-1.02)	1.06 (1.00-1.13)	258/372	273/578	1.02 (0.96-1.07)	0.99 (0.94-1.04)
TC+CC	234/494	86/174	1.04 (1.00-1.10)	1.10 (1.01-1.20)	129/305	191/363	1.06 (1.01-1.12)	1.06 (0.99-1.12)
<i>TLR10</i> /rs11096955								
AA	284/475	103/205	0.97 (0.92-1.02)	1.05 (0.98-1.13)	178/258	209/422	1.01 (0.95-1.08)	0.98 (0.93-1.03)
AC+CC	342/692	122/246	1.04 (0.99-1.08)	1.10 (1.02-1.18)	209/419	255/519	1.05 (1.00-1.10)	1.05 (1.00-1.11)
<i>TLR10</i> /rs4129009								
AA	452/789	153/312	0.99 (0.95-1.03)	1.07 (1.01-1.13)	293/436	312/665	1.02 (0.98-1.07)	0.99 (0.95-1.04)
AG+GG	174/378	72/139	1.06 (0.99-1.14)	1.09 (0.99-1.20)	94/241	152/276	1.08 (0.99-1.18)	1.07 (0.99-1.14)

BMI, body mass index; HRT, hormonsubstitutionsterapi; IRR, incidence-rate-ratio; KI, konfidensinterval; NSAID, non-steroid anti-inflammatorisk drug.

<sup>a</sup> Justeret for alder, køn, rygestatus, alkohol indtag, HRT status (blandt kvinder), BMI, NSAID brug, indtag af kostfibre.

<sup>b</sup> P-værdi for interaktion for de justerede risikoeestimater på en multiplikativ skala.

Tabel 7. Risikoestimer for tyktarmskræft i forhold til kombinationer af *TLR4*, *NFKB1*, *IL1B*, *IL10* og *PTGS2* polymorfer per 10 g kostfibre per dag.

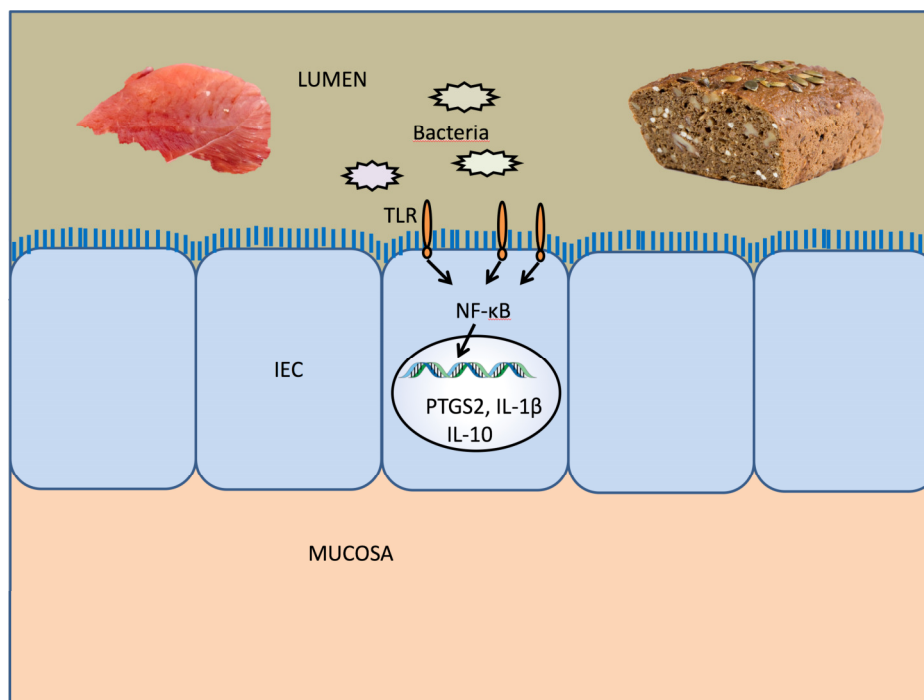
	<i>TLR4/rs1554973</i>				<i>TLR4/rs1554973</i>				<i>TLR4/rs1554973</i>				<i>P-værdi</i>
	TT+TC Ncases/N <sub>sml</sub> kohorte	CC Ncases/N <sub>sml</sub> kohorte	TT+TC IRR (95 % KI) <sup>a</sup>	CC IRR (95 % KI) <sup>a</sup>	TT+TC IRR (95 % KI) <sup>a</sup>	CC IRR (95 % KI) <sup>a</sup>	TT+TC IRR (95 % KI) <sup>b</sup>	CC IRR (95 % KI) <sup>b</sup>	TT+TC IRR (95 % KI) <sup>b</sup>	CC IRR (95 % KI) <sup>b</sup>	TT+TC IRR (95 % KI) <sup>b</sup>	CC IRR (95 % KI) <sup>b</sup>	
<i>NFKB1/rs28362491</i>													
Ins/Ins	284/595	15/47	0.82 (0.69-0.97)	1.75 (0.77-3.99)	0.85 (0.72-1.01)	1.86 (0.80-4.31)							
Ins/Del+Del/Del	528/932	26/63	0.85 (0.76-1.97)	1.01 (0.66-1.54)	0.86 (0.76-0.98)	1.02 (0.67-1.55)							0.29
<i>IL1B/rs4848306</i>													
GG	297/499	11/26	1.05 (0.98-1.12)	0.68 (0.28-1.64)	1.05 (0.99-1.12)	0.69 (0.28-1.65)							
GA+AA	147/303	11/22	0.76 (0.61-0.95)	1.09 (0.52-2.29)	0.80 (0.64-1.00)	1.12 (0.55-2.29)							0.10
<i>IL1B/rs1143623</i>													
GG	385/801	23/62	0.91 (0.86-0.97)	1.35 (0.79-2.29)	0.92 (0.86-0.98)	1.40 (0.83-2.35)							
GC+CC	72/125	3/6	0.93 (0.67-1.31)	0.63 (0.04-9.62)	0.93 (0.67-1.31)	0.69 (0.05-9.20)							0.47
<i>IL10/rs3024505</i>													
CC	579/1062	25/63	0.75 (0.67-0.85)	1.43 (0.94-2.20)	0.77 (0.68-0.87)	1.47 (0.96-2.26)							
CT+TT	256/494	17/49	1.04 (0.89-1.22)	0.90 (0.42-1.90)	1.07 (0.91-1.25)	0.92 (0.44-1.91)							0.0012
<i>PTGS2/rs20417</i>													
GG	592/1087	34/80	0.78 (0.69-0.88)	1.23 (0.79-1.91)	0.80 (0.71-0.90)	1.24 (0.80-1.92)							
GC+CC	218/420	7/31	1.09 (0.91-1.30)	1.35 (0.64-2.84)	1.11 (0.93-1.33)	1.43 (0.68-3.02)							0.0041
<i>PTGS2/rs5275</i>													
TT	364/630	23/47	0.79 (0.68-0.92)	0.69 (0.39-1.23)	0.81 (0.69-0.95)	0.72 (0.40-1.30)							
TC+CC	446/877	18/64	0.90 (0.79-1.03)	1.95 (1.21-3.14)	0.92 (0.80-1.05)	1.94 (1.20-3.13)							0.0064

BMI, body mass index; HRT, hormonsubstitutionsterapi; IRR, incidence-rate-ratio; KI, konfidensinterval; NSAID, non-steroid anti-inflammatorisk drug.

<sup>a</sup> R<sub>adj</sub> – justeret for alder og køn.

<sup>b</sup> Herudover, justeret for rygestatus, alkohol indtag, HRT status (blandt kvinder), BMI, NSAID brug, indtag af kød.

<sup>c</sup> P-værdi for interaktion for de justerede risikoestimer på en multiplikativ skala.



**Figur 1.** Mulig forklaring på køds effekt på tyktarmsvæggen i forhold til udvikling af kræft baseret på resultater fra dette studie. Signaleringsmolekyler fra bakterierester i kødet aktiverer TLR1 og TLR10, efterfulgt af aktivering af NF-κB-initieret transkription af inflammatoriske gener. Herudover beskytter kostfibre muligvis mod tyktarmskræft via TLR4-medieret sekretion af IL-10 og COX-2 (via *PTGS2*). IEC, tarmepitelcelle; NF-κB, nuclear transcription factor κB; TLR, Toll-like receptor.

Endvidere tyder vores resultater på at den beskyttende effekt af kostfibre i forhold til tyktarmskræft involverer aktivering af TLR4, som fører til sekretion af IL-10 og COX-2. Dette er i overensstemmelse med andre studier, som viser, at ufordøjelige kulhydrater såsom kostfibre kan aktivere TLR4 på tarmepitelceller og immunceller og dermed stimulere til sekretion af cytokiner, heriblandt IL-10 (7). I dette studie kan vi dog ikke se forskel på, om den beskyttende effekt er direkte (pga. kostfibre) eller indirekte via fx aktivering af bakterier. Resultaterne, der viste, at et højt kødindtag i kombination med et lavt fiberindtag var associeret med øget risiko for tyktarmskræft og modsat, at en diæt med lidt kød og mange kostfibre var associeret med nedsat risiko, kunne skyldes en ubalance mellem tarmfloraen og mucosa. I tyktarmen er det mucøse epitellag delt i to - det øverste er gennemtrængeligt og

det nederste tilstødende lag forhindrer større partikler og intakte mikroorganismer i at komme i direkte kontakt med det underliggende epitellag. Derfor er det nederste mucøse lag stort set fri for mikroorganismer. Et lavt kostfiberindtag kan ændre tarmfloraens metabolisme fra primært at bruge SCFA dannet af bakterier ud fra kostfibre til at bruge mucøse kulhydrater som primær energikilde og dermed nedbryde mucosalaget. Herudover kan et højt kødindtag indeholdende organisk svovl øge indholdet af sulfat, som omdannes af tarmbakterier til hydrogensulfid som igen reducerer disulfidbroer i mucuslaget, hvilket resulterer i et mucuslag, der er permeabelt for bakterier. Disse bakterier kan nu nå epitellaget og aktivere TLR-induceret tarminflammation, som giver kræftceller gode vækstbetingelser.

---

Yderligere oplysninger:

Tine Iskov Kopp

[tine.iskov.kopp@regionh.dk](mailto:tine.iskov.kopp@regionh.dk)

Denne artikel er baseret på resultater publiceret i American Journal of Clinical Nutrition:

Kopp TI, Vogel U, Tjønneland A, Andersen V. *Meat and fiber intake and interaction with pattern recognition receptors (TLR1, TLR2, TLR4, and TLR10) in relation to colorectal cancer in a Danish prospective, case-cohort study.* Am J Clin Nutr 2018;1;107(3):465-79.  
<https://doi.org/10.1093/ajcn/nqx011>

## Referencer

1. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. *Diet, Nutrition, Physical Activity and Cancer: A Global Perspective. Continuous Update Project Expert Report 2018.* Available from: <https://www.wcrf.org/sites/default/files/Summary-third-expert-report.pdf>.
2. Andersen V, Holst R, Vogel U. *Systematic review: diet-gene interactions and the risk of colorectal cancer.* Aliment Pharmacol Ther 2013;37(4):383-91.  
doi:10.1111/apt.12180; 10.1111/apt.12180.
3. Andersen V, Holst R, Kopp TI, Tjønneland A, Vogel U. *Interactions between diet, lifestyle and IL10, IL1B, and PTGS2/COX-2 gene polymorphisms in relation to risk of colorectal cancer in a prospective Danish case-cohort study.* PLoS One 2013;8(10):e78366.  
doi:10.1371/journal.pone.0078366.
4. Kopp TI, Andersen V, Tjønneland A, Vogel U. *Polymorphisms in NFKB1 and TLR4 and interaction with dietary and life style factors in relation to colorectal cancer in a Danish prospective case-cohort study.* PLoS One 2015;10(2):e0116394.  
doi:10.1371/journal.pone.0116394.
5. Regan T, Nally K, Carmody R et al. *Identification of TLR10 as a key mediator of the inflammatory response to Listeria monocytogenes in intestinal epithelial cells and macrophages.* J Immunol 2013;191(12):6084-60. doi:10.4049/jimmunol.1203245.
6. Erridge C. *Accumulation of stimulants of Toll-like receptor (TLR)-2 and TLR4 in meat products stored at 5 degrees C.* J Food Sci 2011;76(2):H72-9.  
doi:10.1111/j.1750-3841.2010.02018.x;  
10.1111/j.1750-3841.2010.02018.x.
7. Ortega-González M, Ocón B, Romero-Calvo I et al. *Nondigestible oligosaccharides exert nonprebiotic effects on intestinal epithelial cells enhancing the immune response via activation of TLR4-NFκB.* Mol Nutr Food Res 2014;58(2):384-93.  
doi:10.1002/mnfr.201300296.

---

# Kost, miljøeksponeringer og brystkræft i Grønland

*Af Maria Wielsøe<sup>1</sup>, Manhai Long<sup>1</sup> og Eva Cecilie Bonefeld-Jørgensen<sup>1, 2</sup>*

---

## Baggrund

Brystkræft har været stigende på verdensplan de sidste årtier, og det er den mest almindelige kræftform blandt kvinder (1). Der har været en stor stigning i brystkræfthyppigheden i Grønland, hvor den gennemsnitlige årlige stigning har været på 4 % per år i de sidste 10 år, mod et fald på 0,3 % per år i samme periode i Danmark (2). Grønlandske kvinders risiko for at få en brystkræftdiagnose før de fylder 75 år er 3 % (data fra 2011–2015), hvilket fortsat er lavere end risikoen i Danmark (10 %, data fra 2011–2015) (2).

De fleste brystkræfttumorer er følsomme over for det kvindelige hormon østrogen (østrogen-receptor-positiv), og mange af de velkendte brystkræfttrisikofaktorer er relateret til reproduktion og østrogeneksponering (tidlig pubertet, høj alder ved første fødsel, få eller ingen børnefødsler, sen overgangsalder, overvægt efter overgangsalderen og alkoholindtag). Desuden skal årsagerne til kræft findes i vores livsstil, i miljøet og i arvelige forhold. Livsstilen i Grønland har ændret sig væsentlig gennem de seneste årtier, hvor både livsstil og kost i dag er meget præget af den vestlige verden. Indtag af traditionel grønlandsk mad, blandt andet havpattedyr som hval og sæl, er faldet til mindre end 20 % (3,4) og er delvis erstattet med importeret mad (oksekød, kylling, brød, frugt og grønt) (figur 1). De betydelige ændringer i kost og livsstil er

muligvis medvirkende til den store stigning i brystkræft i Grønland.

Derudover har den grønlandske befolkning nogen af de højeste niveauer af svært nedbrydelige organiske miljøgifte (POPer; på engelsk Persistent Organic Pollutants) i verden (5). Marine fødevarer er den primære eksponeringskilde til POPer, så som de fedtopløselige polychlorede biphenyler (PCBer), organoklor pesticider (OCPer) og vandopløselige perfluorerede alkylsyrer (PFAAer). Disse POPer ophobes op gennem fødekæden og findes derfor i særlig høje koncentrationer i de marine havpattedyr, og således bioakkumulerer POPerne også i mennesker. Fødevarer er dog ikke den eneste eksponeringskilde, og særligt de vandopløselige PFAAer findes også i forbrugerprodukter som tøj, køkkengrej og fødevareremballage (6). Mange af POPerne er hormonforstyrrende og kan efterligne, forstyrre eller blokere funktionen af naturlige hormoner og dermed forstyrre kroppens normale hormonfunktioner (7). Derfor er eksponering for POPer mistænkt for at påvirke risikoen for brystkræft blandt andet på grund af deres hormonforstyrrende effekter.

Mange miljøkontaminanter omdannes af enzymer i kroppen til såkaldte "metabolitter", der er lettere at udskille og mindre toksiske. I nogle tilfælde medfører omdannelsen dog, at stofferne bliver aktiveret til farligere og reaktive mellemprodukter, som kan være sundhedsskadelige for kroppen. Genetiske variationer i disse enzymer kan påvirke omdannelsen/metabolismen og ændre forholdet mellem de reaktive og de inaktive stoffer. Den mest forekommende genetiske variation er en såkaldt enkelt nukleotid polymorfi (SNP, på engelsk: single nucleotide polymorphism), der i nogle tilfælde kan være relateret til en ændret funktion eller ekspression af enzymet. Det

---

<sup>1</sup> Center for Arktisk Sundhed og Molekylær Epidemiologi, Institut for Folkesundhed, Aarhus Universitet.

<sup>2</sup> Grønlands Center for Sundhedsforskning, Institut for Sygepleje og Sundsvidenskab, Grønlands Universitet.





Figur 1. Kosten i Grønland består i dag både af traditionelle og importerede fødevarer. De traditionelle fødevarer omfatter blandt andet havpattedyr, fisk, søfugle og bær. Den importerede kost kommer hovedsageligt fra Danmark og inkluderer blandt andet frugt og grønt, kødvarer, brød, slik og kager.

enkelte individs risiko for at udvikle sygdom, heriblandt kræft, kan påvirkes af de genetiske variationer i enzymerne.

I dette studie har vi undersøgt, om brystkræft-risikoen i grønlandske Inuit kvinder er påvirket af 1) kostindtag af traditionelle og importerede fødevarer, 2) eksponeringer for POPer, 3) POPernes hormonforstyrrende effekter, 4) genetiske variationer i gener, som omdanner/metaboliserer POPer.

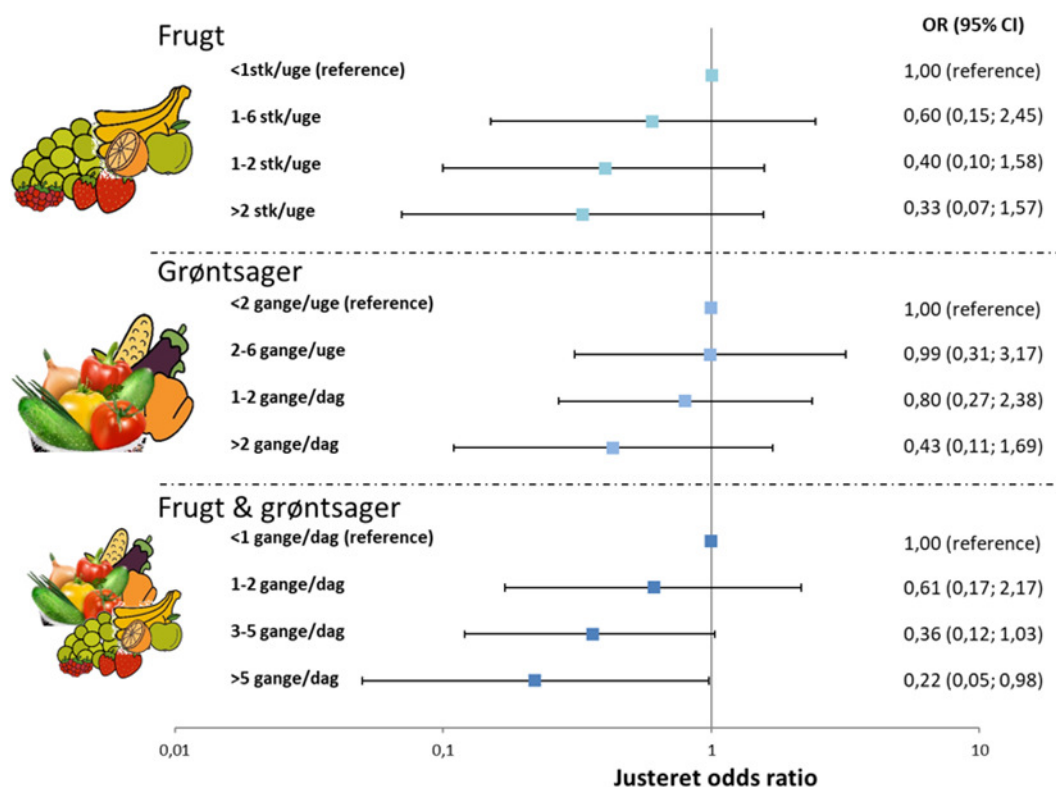
## Metode

Studiet var designet som et case-kontrol studie med 97 brystkræfttilfælde og 94 kontroller fra Grønland. Dataindsamlingen med spørgeskemaer og blodprøvetagning fandt sted i to perioder; 2000-2003 (8) og 2011-2014. Kontrollerne fra 2000-2003 var raske kvinder, som deltog i to andre forskningsprojekter i Grønland i samme periode (9,10), mens kontrollerne fra 2011-2014 var hospitalspatienter uden kræftdiagnoser (primært fra ortopædkirurgisk afdeling).

Detaljerede oplysninger om reproduktion og kostvaner blev indsamlet via spørgeskemaer fra deltagerne 2011-2014 (60 cases og 56 kontroller) (11). Der blev blandt andet indsamlet oplysninger om, hvor ofte deltagerne indtog traditionelle grønlandske fødevarer (havpattedyr, søfugle, lokale fisk og landpattedyr) samt frugt og grønt.

Blodprøverne blev analyseret for serum niveauer af 12 PCBer og 8 OCP'er ved hjælp af kombineret gaskromatografi og massespektrometri (GC/MS) og 10 PFAA'er ved hjælp af væskrokromatografi-tandem massespektrometri (LC-MS/MS) (12). Vi analyserede både effekten af enkeltstoffer og af summen af enkelte stoffer for PCB ( $\Sigma$ PCB), for OCP ( $\Sigma$ OCP) og for PFAA ( $\Sigma$ PFAA).

De aktuelle komplekse serumblandinger af de fedtopløselige POP'er som PCB og OCP og vandopløselige PFAA'er blev ekstraheret ved SPE-HPLC i to forskellige serumekstrakter, hvor de naturlige hormoner blev fjernet (13-15). Disse to typer POP serumekstrakter blev analyseret for hormonlignende effekter (østrogen og androgen). En SPE-Flourisil serumekstraktion af POP'er blev udført for måling af dioxinlignende aktiviteter. Effekter på østrogen receptor (ER)-, androgen receptor (AR)-, og aryl hydrocarbon receptor (AhR) (dioxin aktivitet) blev analyseret vha. reporter-genanalyser i henholdsvis humane brystcancer celler (MVLN), hamsterovarieceller (CHO-K1) og museleverceller (Hepa1.12cR) (16). Celle DNA blev isoleret fra blodprøver og analyseret for grønlandske *BRCA1* variationer, samt for variationer i POP- og østrogen-metaboliserende gener (*CYP17A1*, *CYP19A1*, *CYP11A1*, *CYP11B1* og *COMT*) (17).



Figur 2. Forest plot, der viser sammenhængen mellem frugt, grøntsager og brystkræft.  
OR: odds ratio, 95 % CI: 95 % sikkerhedsinterval.

Data blev blandt andet analyseret ved hjælp af logistisk regression, både som risiko (givet som odds ratio) i tertil-eksponeringer og som en lineær trend med kontinuert variabel. Alle odds ratio estimater blev justeret for identificeret potentielle konfundere.

## Resultater

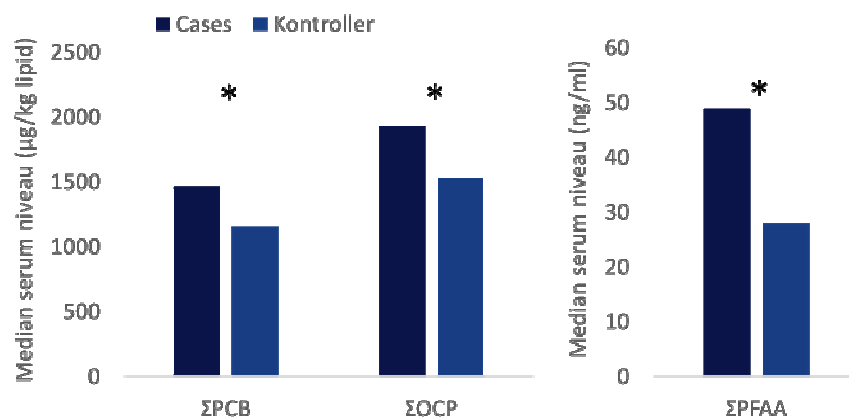
### Kost

Vi fandt, at højt indtag af frugt og grøntsager reducerede risikoen for brystkræft signifikant (figur 2) (11). Dosis-responsvirkninger blev set for både frugt og grøntsager, men resultaterne var kun statistisk signifikante, når indtaget af frugt og grøntsag blev analyseret sammen.

Der var ingen sammenhæng mellem indtag af traditionel grønlandsk kost (inddelt i havpatte-dyr, søfugle, lokale fisk og landpattedyr) og risikoen for at udvikle brystkræft (data ikke vist her) (11).

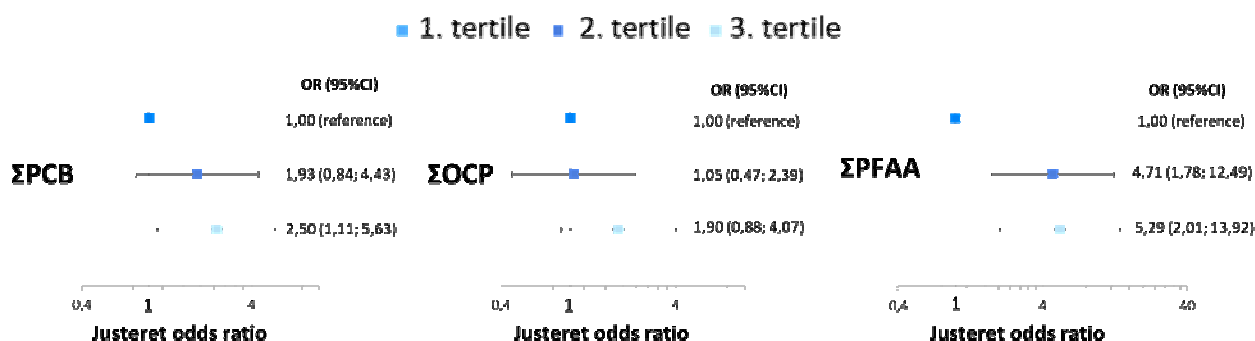
### Persistent svært nedbrydelige organiske miljøgifte (POPer)

Serumniveauerne af de målte POPer (polychlorerede biphenyler (PCBer), organoklor pesticider (OCPer) og perfluorerede alkylsyre (PFAAer)) var højere i brystkræftpatienterne sammenlignet med kontrollerne (figur 3) (12). Vi fandt også en signifikant øget brystkræft-risiko ved høje koncentrationer af POPer (figur 4). Sammenhængen var stærkest for PFAAerne ( $\Sigma$ PFAA, tredje vs. første tertile, OR: 5,29, 95 % CI: 2,01; 13,92) og mindre for PCBer ( $\Sigma$ PCB, tredje vs. første tertile, OR: 2,50, 95 % CI: 1,11; 5,63) og OCPer ( $\Sigma$ OCP, tredje vs. første tertile, OR: 1,90, 95 % CI: 0,88; 4,07). I de kontinuerlige analyser var sammenhængen mellem brystkræft og POP-eksponering signifikant for alle tre POP-grupper (PCB, OCP, PFAA) (12).



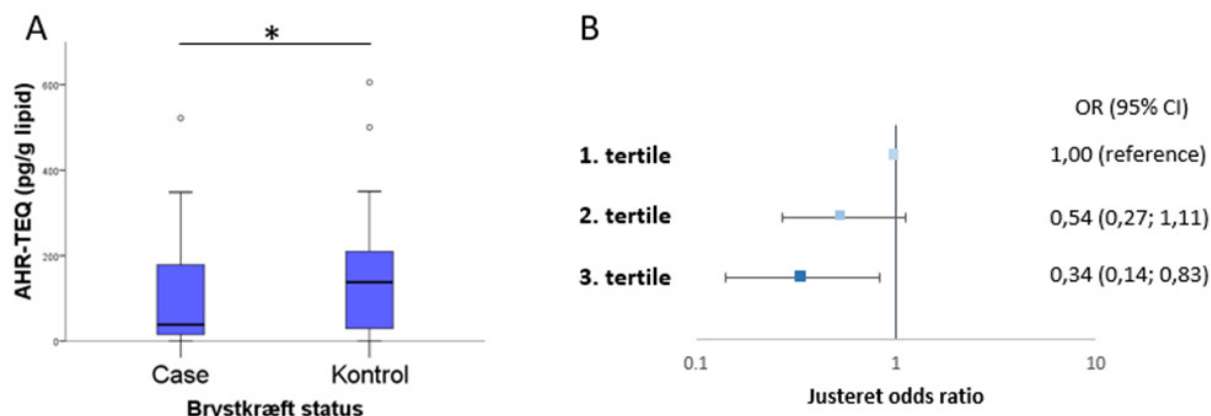
Figur 3. Serumniveauer af PCB, OCP og PFAA i brystkræft-cases og kontroller.

ΣPCB: PCB 99, 101, 105, 118, 128, 138, 153, 156, 170, 180, 183, 187; ΣOCP: p,p'-DDT, p,p'-DDE, mirex, β-HCH, HCB, cis- og trans-nonachlor og oxychlordane, ΣPFAA: PFHpA, PFOA, PFNA, PFDA, PFUnA, PFDoA, PFTrA, PFHxS, PFOS og PFOSA. \* signifikant forskel mellem brystkræft-cases (mørk blå) og kontroller (lys blå).



Figur 4. Forest plot, der viser sammenhængen mellem POP-eksponering (tertiler) og brystkræft.

OR: odds ratio, 95 % CI: 95 % sikkerhedsinterval. ΣPCB: PCB 99, 101, 105, 118, 128, 138, 153, 156, 170, 180, 183, 187; ΣOCP: p,p'-DDT, p,p'-DDE, mirex, β-HCH, HCB, cis- og trans-nonachlor og oxychlordane, ΣPFAA: PFHpA, PFOA, PFNA, PFDA, PFUnA, PFDoA, PFTrA, PFHxS, PFOS og PFOSA.



Figur 5. Dioxin-lignende aktivitet i cases og kontroller og sammenhæng med brystkræft.

A: Boxplot af den dioxinlignende AhR (AhR-TEQ) aktivitet (pg/g lipid) i brystkræfttilfælde og kontroller; B: Forest plot viser sammenhængen mellem AhR-TEQ og brystkræft. OR: odds ratio, 95 % CI: 95 % sikkerhedsinterval.

### Effekt af komplekse serum POP blandinger på receptor aktiviteter

De ekstraherede komplekse serum POP blandinger blev analyseret for effekt på østrogen- (ER), androgen- (AR) og aryl hydrocarbon (AhR) receptorerne ved reporter-gen assays.

Vi fandt indikationer på, at de fedtopløselige POP-serumblandinger (PCB og OCP) forstyrrede AR aktiviteten. Sammenlignet med prøver uden effekt på AR var POP hæmning af AR relateret til en reduceret brystkræftisiko (OR: 0,30, 95 % CI: 0,12; 0,76) (16).

Den dioxinlignende AhR aktivitet af POP-serumblandingerne (AhR-TEQ) var signifikant lavere i cases end i kontroller, og høj AhR aktivitet reducerede brystkræftisiko signifikant (tredje vs første tertile, OR: 0,34, 95 % CI: 0,14; 0,83) (figur 5) (16).

Brystkræftsisikoen var ikke relateret til de østrogene effekter (ER-aktiviteten) af hverken de fedtopløselige POP eller de vandopløslige PFAA serumblandinger.

### Genetik

Der er fundet flere genetiske variationer i grønlandske Inuitter, som kan have betydning for brystkræftsisikoen. Blandt andet er der rapporteret to forskellige variationer i brystkræft-genet *BRCA1* (18,19). Vores resultater viste, at den genetiske variation Cys39Gly øgede brystkræftsisikoen markant (bærer af variationen vs. ikke-bærere, OR: 12,2, 95 % CI: 1,53; 98,1). Vi undersøgte også effekten af en anden grønlandsk variation, 4803delCC, men her fandt vi ingen bærer af variationen (17).

Udover at undersøge variationerne i *BRCA1* undersøgte vi genetiske variationer i nogle enzymer (*CYP17A1*, *CYP19A1*, *CYP11A1*, *CYP11B1* og *COMT*), der er involveret i både metabolisme af POPer samt syntese og metabolisme af hormoner. Vi undersøgte deres potentiale til at påvirke risikoen for brystkræft i de grønlandske Inuit kvinder. En af de fem undersøgte variationer, *CYP17A1* -34T>C, påvirkede risikoen for brystkræft. Kvinder, som var bærere af variant allel C, havde en reduceret brystkræftsisiko (CT+CC vs. TT, OR: 0.44, 95 % CI: 0.21; 0.93) (17).

---

Der var også indikationer på, at de genetiske variationer havde betydning for kvindernes følsomhed over for eksponering for POPer i forhold til brystkræft risiko. Det var mest tydeligt for variationen *CYP17A1* -34T>C for effekt af PFAA-eksponering, men der var også ikke-signifikante tendenser af effektmodifikation for de andre evaluerede genvariationer på brystkræftsammenhængen med PCBer, OCP'er og PFAA'er (17).

## Diskussion

Dette grønlandske brystkræftstudie undersøgte sammenhængen mellem kostindtag, miljø-eksponering, genetiske faktorer og brystkræft risiko hos grønlandske Inuit kvinder. Vi fandt en øget brystkræft risiko ved lavt indtag af frugt og grønt, høj POP serumniveauer og genetiske variationer i *BRCA1* og *CYP17A1*.

Frugt og grøntsager har været tilskrevet mange sundhedsmæssige fordelagtige egenskaber, blandt andet kræftforebyggelse. Sammenhængen mellem indtag og brystkræft har tidligere været undersøgt i mange andre populationer (20,21). Dette er dog det første studie i Grønland, hvor indtaget af frugt og grønt muligvis er lavere og anderledes end i tidligere undersøgte populationer. Vores resultater er i overensstemmelse med flere andre undersøgelser, der viser en reduceret brystkræft risiko med indtagelse af frugt og grøntsager (22). Hovedparten af case-kontrol-studier rapporterer om signifikante inverse associationer (23-28), mens resultaterne fra prospektive studier er mindre konsistente (20-21,29-33). Det kan derfor diskuteres, om de beskyttende effekter, som ses i dette studie, er reelle eller om studiets design (case-kontrol) har indflydelse på resultatet.

I dette studie var høje serum POP niveauer signifikant associeret med øget brystkræft risiko. Sammenhængen mellem høje POP niveauer og brystkræft blev set for både PCB, OCP og PFAA, men sammenhængen var stærkest for de perfluorerede stoffer (PFAA). Sammenhængen mellem PCB og brystkræft risiko er tidligere blevet undersøgt i flere

studier, men resultaterne fra disse studier er dog ikke entydige (34,35). Effekten af PFAA eksponering på brystkræft risikoen har ikke været studeret i så mange studier endnu, men den positive risikosammenhæng i dette studie er understøttet af et prospektivt studie i danske kvinder (36). Resultaterne i dette studie støtter hypotesen om, at POP eksponering kan øge risikoen for brystkræft.

En af de foreslåede mekanismer bag POPernes risikoeffekt på brystkræft er via deres hormonforstyrrende egenskaber, hvor de kan efterligne, hæmme eller interagere med hormonreceptorer og deres funktion, og dermed ændre den cellulære balance. Resultaterne fra dette studie peger på, at POPerne påvirker brystkræft risikoen blandt andet gennem deres forstyrrelser i aktivering af receptorerne AR og AhR. Både de androgene (AR) og dioxin-lignende (AhR) effekter af komplekse serum POP-blandinger var associeret med brystkræft risikoen. Vi havde også forventet at se en effekt af POP-blandingernes østrogene aktivitet, da mange brystkræft-tumorer er østrogen-receptor-positive og derved vækststimuleres af østrogen. Vores studie kunne dog ikke bekræfte, at POP eksponering påvirker brystkræft via deres østrogenlignende aktivitet. Dog er der studier, der antyder, at en ændret balance mellem østrogen og androgen funktion kan være en risikofaktor i udvikling af brystkræft (37).

Vi fandt, at nogle af de undersøgte genetiske variationer påvirkede brystkræft risikoen. Den grønlandske variation i *BRCA1* (Cys39Gly) var stærkt associeret med brystkræft, dog var sikkerhedsintervallet for vores estimat relativt bredt, da kun en kontrol var bærer af variationen (Gly). Variationen findes i 1,6 % af den grønlandske befolkning, men hyppigheden er langt højere i Østgrønland (9,7 %) (18). Variationen (-34T>C) i genet *CYP17A1*, som er involveret i syntesen af østrogen, var associeret med brystkræft i vores studie. Denne association har også været undersøgt i andre studier med divergerende resultater (38,39).



---

Tidligere undersøgelser har indikeret, at sammenhængen mellem POP-eksponering og brystkræft er stærkest hos en genetisk modtagelig gruppe af kvinder med specifikke genetiske variationer (34). For eksempel påvirker Ile462Val variation i CYP-enzymet *CYP1A1* følsomheden over for PCB-eksponering, bærere af variant allelen Val synes at være mere følsomme over for PCB (34). Set i lyset af disse fund i tidligere studier, så valgte vi også at udforske disse genetiske variationers betydning i dette studie, på trods af en relativ lille studiepopulation og dermed lav statistisk styrke. I dette studie så vi også en tendens til en større følsomhed over for PCB for bærere af variant allelen (Val). Generelt så vi for mange af de analyserede genetiske variationer, at associationerne mellem POP og brystkræft varierede i styrke og retning mellem de forskellige genotypegrupper, hvilket indikerer, at de genetiske variationer har betydning for følsomheden over for POP i forbindelse med brystkræftudvikling. Særligt så vi en effekt af *CYP17A1* -34T>C variationen på følsomheden over for PFAA-eksponering. Disse fund skal yderligere bekræftes i større studier med stærkere statistisk sikkerhed.

Det beskrevne studium er et case-kontrol studie med et relativt lille deltagerantal og derved begrænset statistisk styrke. Studiedesignet kan være behæftet med en vis usikkerhed, blandt andet fordi sygdommen måske kan påvirke de målte eksponeringer og fordi eksponeringerne måles efter diagnose af sygdommen. Vi har dog kun inkluderet nyligt diagnosticerede kvinder, der endnu ikke har startet behandling, og derved kan behandlingsmetoden ikke have påvirket vores eksponeringer. Som i det danske studium af sammenhængen mellem PFAA eksponering og brystkræft (36) ville et prospektivt studiedesign, hvor eksponeringer måles før sygdommen opstår, have været mere ideelt, men vanskeligt at gennemføre i Grønland. Vi har gennemført mange statistiske tests, og enkelte af vores signifikante fund kan derfor være en tilfældighed. Dog var der et meget konsistent mønster i mange af vores analyser, og derfor synes

mange af vores signifikante associationer at være reelle og næppe tilfældige.

## Konklusion

Vi fandt, at kost som grønt og frugt havde en gunstig virkning, hvorimod miljømæssige eksponeringer var associeret med øget brystkræft risiko hos grønlandske Inuit kvinder. De undersøgte genetiske variationer kunne også påvirke risikoen. Alle de undersøgte variable (kost, miljø og genetiske) synes at kunne påvirke brystkræft risikoen i Grønland, men styrken af de enkelte associationer varierede. Det kan være vanskeligt at ekstrapolere alle resultaterne fra dette studie til andre populationer på grund af de unikke eksponeringer i den grønlandske befolkning. Samtidig kan informationer fra andre populationer heller ikke altid overføres til det grønlandske, hvilket fremhæver vigtigheden af at gennemføre disse undersøgelser i forskellige befolkningsgrupper.

## Tak

Vi vil gerne takke alle, som har været en del af dette studie, særligt de deltagende kvinder, det involverede sundhedspersonale i Grønland (Dronning Ingrid's Hospital) og vores kollegaer. Vi skylder også en stor tak til dem, som har støttet projektet økonomisk: Miljøstyrelsen (DANCEA), Aarhus Universitet, Else og Mogens Wedell-Wedellsborgs Fond, Fabrikant Einar Willumsens mindelegat og Sundhedspuljen (Grønlands Sundhedsvidenskabelige Forskningsråd).

## Information

Denne artikel er baseret på fire publicerede peer-review artikler, og mere detaljerede beskrivelser af studierne og de enkelte resultater kan findes i disse:

- Wielsøe M, Gudmundsdottir S, Bonefeld-Jørgensen EC. *Reproductive history and dietary habits and breast cancer risk in Greenlandic Inuit: a case control study*. Public Health 2016;137:50-8.

- Wielsøe M, Kern P, Bonefeld-Jørgensen EC. *Serum levels of environmental pollutants is a risk factor for breast cancer in Inuit: a case control study.* Environ Health 2017; 16(1):56.
- Wielsøe M, Bjerregaard-Olesen C, Kern P, Bonefeld-Jørgensen EC. *Receptor activities of persistent pollutant serum mixtures and breast cancer risk.* Endocr Relat Cancer 2018;25(3): 201-15.
- Wielsøe M, Eiberg H, Ghisari M, Kern P, Lind O, Bonefeld-Jørgensen EC. *Genetic Variations, Exposure to Persistent Organic Pollutants and Breast Cancer Risk - A Greenlandic Case-Control Study.* Basic Clin Pharmacol Toxicol 2018;123(3):335-46.

Yderligere oplysninger:

Maria Wielsøe, [mwielsoe@ph.au.dk](mailto:mwielsoe@ph.au.dk)

Eva C. Bonefeld-Jørgensen, [ebj@ph.au.dk](mailto:ebj@ph.au.dk)

## Referencer

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M et al. *Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012.* Int J Cancer 2015;136(5):E359-86.
2. Engholm G, Ferlay J, Christensen N, Hansen H, Hertzum-Larsen R, Johannesen T et al. *NORDCAN: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in the Nordic Countries, Version 8.0 (20.12.2017).* Association of the Nordic Cancer Registries. Danish Cancer Society. [Available from: <http://www.ancre.nu>, accessed on 07/02/2018].
3. Knudsen AK, Long M, Pedersen HS, Bonefeld-Jørgensen EC. *Lifestyle, reproductive factors and food intake in Greenlandic pregnant women: the ACCEPT - sub-study.* Int J Circumpolar Health 2015;74:29469.
4. Terkelsen AS, Long M, Hounsgaard L, Bonefeld-Jørgensen EC. *Reproductive factors, lifestyle and dietary habits among pregnant women in Greenland: The ACCEPT sub-study 2013-2015.* Scand J Public Health 2017;1403494817714188.
5. AMAP. *AMAP Assessment 2015: Human Health in the Arctic.* Arctic Monitoring and Assessment Programme (AMAP). Oslo, Norway, 2016.
6. Butenhoff JL, Olsen GW, Pfahles-Hutchens A. *The applicability of biomonitoring data for perfluorooctanesulfonate to the environmental public health continuum.* Environ Health Perspect 2006;114(11):1776-82.
7. Bonefeld-Jørgensen EC, Ghisari M, Wielsøe M, Bjerregaard-Olesen C, Kjeldsen LS, Long M. *Biomonitoring and hormone-disrupting effect biomarkers of persistent organic pollutants in vitro and ex vivo.* Basic Clin Pharmacol Toxicol 2014;115(1):118-28.
8. Bonefeld-Jørgensen EC, Long M, Bossi R, Ayotte P, Asmund G, Kruger T et al. *Perfluorinated compounds are related to breast cancer risk in Greenlandic Inuit: a case control study.* Environ Health 2011;10:88.
9. Cote S, Ayotte P, Dodin S, Blanchet C, Mulvad G, Petersen HS et al. *Plasma organochlorine concentrations and bone ultrasound measurements: a cross-sectional study in peri- and postmenopausal Inuit women from Greenland.* Environ Health 2006;5:33.
10. Deutch B, Pedersen HS, Asmund G, Hansen JC. *Contaminants, diet, plasma fatty acids and smoking in Greenland 1999-2005.* Sci Total Environ 2007;372(2-3):486-96.
11. Wielsøe M, Gudmundsdottir S, Bonefeld-Jørgensen EC. *Reproductive history and dietary habits and breast cancer risk in Greenlandic Inuit: a case control study.* Public Health 2016;137:50-8.
12. Wielsøe M, Kern P, Bonefeld-Jørgensen EC. *Serum levels of environmental pollutants is a risk factor for breast cancer in Inuit: a case control study.* Environ Health 2017; 16(1):56.
13. Hjelmberg PS, Ghisari M, Bonefeld-Jørgensen EC. *SPE-HPLC purification of endocrine-disrupting compounds from human serum for assessment of xenoestrogenic activity.* Anal Bioanal Chem 2006;385(5):875-87.



- 
14. Bjerregaard-Olesen C, Bossi R, Bech BH, Bonefeld-Jorgensen EC. *Extraction of perfluorinated alkyl acids from human serum for determination of the combined xeno-estrogenic transactivity: a method development.* Chemosphere 2015;129:232-8.
  15. Morck TA, Erdmann SE, Long M, Mathiesen L, Nielsen F, Siersma VD et al. *PCB concentrations and dioxin-like activity in blood samples from Danish school children and their mothers living in urban and rural areas.* Basic Clin Pharmacol Toxicol 2014;115(1):134-44.
  16. Wielsoe M, Bjerregaard-Olesen C, Kern P, Bonefeld-Jorgensen EC. *Receptor activities of persistent pollutant serum mixtures and breast cancer risk.* Endocr Relat Cancer 2018;25(3):201-15.
  17. Wielsoe M, Eiberg H, Ghisari M, Kern P, Lind O, Bonefeld-Jorgensen EC. *Genetic Variations, Exposure to Persistent Organic Pollutants and Breast Cancer Risk - A Greenlandic Case-Control Study.* Basic Clin Pharmacol Toxicol 2018;123(3):335-46.
  18. Harboe TL, Eiberg H, Kern P, Ejlersen B, Nedergaard L, Timmermans-Wielenga V et al. *A high frequent BRCA1 founder mutation identified in the Greenlandic population.* Fam Cancer 2009;8(4):413-9.
  19. Hansen TV, Jonson L, Albrechtsen A, Steffensen AY, Bergsten E, Myrholm T et al. *Identification of a novel BRCA1 nucleotide 4803delCC/c.4684delCC mutation and a nucleotide 249T>A/c.130T>A (p.Cys44Ser) mutation in two Greenlandic Inuit families: implications for genetic screening of Greenlandic Inuit families with high risk for breast and/or ovarian cancer.* Breast Cancer Res Treat 2010;124(1):259-64.
  20. Smith-Warner SA, Spiegelman D, Yaun SS, Adami HO, Beeson WL, van den Brandt PA et al. *Intake of fruits and vegetables and risk of breast cancer - A pooled analysis of cohort studies.* Jama-J Am Med Assoc 2001;285(6):769-76.
  21. Riboli E, Norat T. *Epidemiologic evidence of the protective effect of fruit and vegetables on cancer risk.* Am J Clin Nutr 2003;78(3):559s-69s.
  22. Mourouti N, Kontogianni MD, Papavagelis C, Panagiotakos DB. *Diet and breast cancer: a systematic review.* Int J Food Sci Nutr 2015;66(1):1-42.
  23. Gaudet MM, Britton JA, Kabat GC, Steck-Scott S, Eng SM, Teitelbaum SL et al. *Fruits, vegetables, and micronutrients in relation to breast cancer modified by menopause and hormone receptor status.* Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2004;13(9):1485-94.
  24. Shannon J, Ray R, Wu C, Nelson Z, Gao DL, Li W et al. *Food and botanical groupings and risk of breast cancer: a case-control study in Shanghai, China.* Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005;14(1):81-90.
  25. Lima FE, Latorre Mdo R, Costa MJ, Fisberg RM. *Diet and cancer in Northeast Brazil: evaluation of eating habits and food group consumption in relation to breast cancer.* Cad Saude Publica 2008;24(4):820-8.
  26. Lissowska J, Gaudet MM, Brinton LA, Peplonska B, Sherman M, Szeszenia-Dabrowska N et al. *Intake of fruits, and vegetables in relation to breast cancer risk by hormone receptor status.* Breast Cancer Res Treat 2008;107(1):113-7.
  27. Aune D, De Stefani E, Ronco A, Boffetta P, Deneo-Pellegrini H, Acosta G et al. *Fruits, vegetables and the risk of cancer: a multisite case-control study in Uruguay.* Asian Pac J Cancer Prev 2009;10(3):419-28.
  28. Zhang CX, Ho SC, Chen YM, Fu JH, Cheng SZ, Lin FY. *Greater vegetable and fruit intake is associated with a lower risk of breast cancer among Chinese women.* Int J Cancer 2009;125(1):181-8.
  29. Olsen A, Tjønneland A, Thomsen BL, Loft S, Stripp C, Overvad K et al. *Fruits and vegetables intake differentially affects estrogen receptor negative and positive breast cancer incidence rates.* Journal of Nutrition 2003;133(7):2342-7.
  30. Jung S, Spiegelman D, Baglietto L, Bernstein L, Boggs DA, van den Brandt PA et al. *Fruit and Vegetable Intake and Risk of Breast Cancer by Hormone Receptor Status.* Jnci-J Natl Cancer I 2013;105(3):219-36.
-

- 
31. Boggs DA, Palmer JR, Wise LA, Spiegelman D, Stampfer MJ, Adams-Campbell LL et al. *Fruit and Vegetable Intake in Relation to Risk of Breast Cancer in the Black Women's Health Study*. Am J Epidemiol 2010; 172(11):1268-79.
  32. Masala G, Assedi M, Bendinelli B, Ermini I, Sieri S, Grioni S et al. *Fruit and vegetables consumption and breast cancer risk: the EPIC Italy study*. Breast Cancer Res Treat 2012;132(3):1127-36.
  33. Emaus MJ, Peeters PHM, Bakker MF, Overvad K, Tjønneland A, Olsen A et al. *Vegetable and fruit consumption and the risk of hormone receptor-defined breast cancer in the EPIC cohort*. Am J Clin Nutr 2016;103(1):168-77.
  34. Brody JG, Moysich KB, Humblet O, Attfield KR, Beehler GP, Rudel RA. *Environmental pollutants and breast cancer: epidemiologic studies*. Cancer 2007;109(12 Suppl):2667-711.
  35. Rodgers KM, Udesky JO, Rudel RA, Brody JG. *Environmental chemicals and breast cancer: An updated review of epidemiological literature informed by biological mechanisms*. Environ Res 2018;160:152-82.
  36. Bonefeld-Jørgensen EC, Long M, Fredslund SO, Bossi R, Olsen J. *Breast cancer risk after exposure to perfluorinated compounds in Danish women: a case-control study nested in the Danish National Birth Cohort*. Cancer Causes Control 2014;25(11):1439-48.
  37. Adams JB. *Adrenal androgens and human breast cancer: a new appraisal*. Breast Cancer Res Treat 1998;51(2):183-8.
  38. Yao L, Fang F, Wu Q, Yang Z, Zhong Y, Yu L. *No association between CYP17 T-34C polymorphism and breast cancer risk: a meta-analysis involving 58,814 subjects*. Breast Cancer Res Treat 2010;122(1):221-7.
  39. Chen Y, Pei J. *Factors influencing the association between CYP17 T34C polymorphism and the risk of breast cancer: meta-regression and subgroup analysis*. Breast Cancer Res Treat 2010;122(2):471-81.
-

---

# Sammenligning af farligheden af partikler fra brændende stearinlys og dieseludstødningspartikler

Af Peter Møller<sup>1</sup>, Martin Roursgaard<sup>1</sup>, Astrid Skovmand<sup>1</sup>, Ana Cecilia Damiao Gouveia<sup>1</sup>, Annie Jensen<sup>1</sup>, Ismo Kalevi Koponen<sup>2,3</sup> og Steffen Loft<sup>1</sup>

---

## Baggrund

Levende lys er en vigtig indendørskilde til partikler i både hjemmemiljøet og det offentlige rum på cafeer og restauranter. Lys består af voks og en væge. Der er forskellige former for voks, om end stearin er den hyppigste anvendte form af voks. Voksen kan desuden indeholde farvestoffer. Vægen er typisk lavet af bomuld og kan indeholde additiver for at opnå en optimal stivhed, således at den ikke drukner i den opvarmede voks. Levende lys producerer luftbårne partikler, og der kan opnås høje koncentrationer af partikler i indendørsluften i rum, hvor der er ringe udluftning. En dansk undersøgelse har vist, at 60 % af antallet af ultrafine partikler i indendørsmiljøet i boliger stammer fra brændende lys, og eksponering for disse er associeret med påvirkning af lungefunktionen og hjertekarsystemet (1,2). Ultrafine partikler er under 100 nm i diameter og kan trænge helt ud til de perifere områder af lungerne.

Miljøstyrelsen udgav i 2017 en rapport om kortlægning og risikovurdering af partikeludledning fra levende lys, hvor det blev estimeret at 39 % af den danske befolkning dagligt eller næsten dagligt tænder lys i deres bolig (3). Det blev desuden anført, at der er stærkt begrænset viden om den sundhedsmæssige betydning af partikler fra levende lys i indeklimaet, fordi der mangler videnskabelige undersøgelser på området. Dette er slående, når

man sammenligner med det vidensniveau, der findes om betydningen af partikler i udendørsluften, hvor samfundsmæssig regulering af udledningen bygger på velundersøgte sammenhænge mellem eksponering og helbredskonsekvenser. Ligesom ved udendørs luftforurening må alle befolkningsgrupper forventes at blive eksponeret for partikler i deres indendørsmiljø, herunder sårbare grupper som børn og gamle mennesker. Det er specielt helbredseffekter relateret til lungerne (herunder kræft) og hjertekarsygdom, som er associeret med eksponering for luftforureningspartikler.

Det er nærliggende at sammenligne farligheden af partikler fra levende lys med andre typer af forbrændingspartikler, herunder dieseludstødningspartikler eller partikler, som er opsamlet i udendørsluften ved trafikerede veje i byer. I nærværende projekt undersøgte farligheden af partikler fra stearinlys med to typer af dieseludstødningspartikler kaldet SRM2975 og A-DEP. Disse partikler er opsamlet fra henholdsvis udstødningen af en industriel gaffeltruck og en 4-cylindret dieselmotor til personbiler. Vi undersøgte effekten af partiklerne på specifikke trin i udviklingen af kræft og hjertekarsygdom i eksperimentelle modeller baseret på cellekulturer og mus. Resultaterne er publiceret i to videnskabelige artikler (4,5).

## Opsamling af partikler fra brændende stearinlys

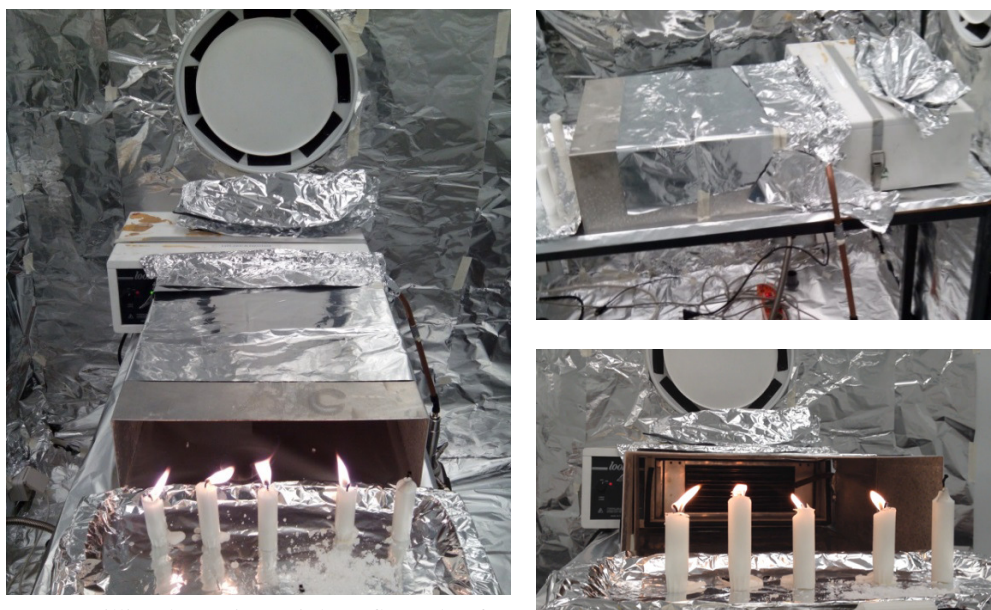
I undersøgelsen anvendtes hvide stearinlys, som blev afbrændt, hvorefter luften blev ledt gennem en tunnel til et instrument, hvor partiklerne binder til overfladen af metalplader. Forsøgsopstillingen er afbilledet på figur 1.

---

<sup>1</sup> Afdeling for Miljø og Sundhed, Institut for Folkesundhedsvidenskab, Københavns Universitet.

<sup>2</sup> Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø.

<sup>3</sup> Force Technology.



Figur 1. Forsøgsopstilling hvor 5 stearinlys afbrændes foran en tunnel, hvor partiklerne klumper sammen til en partikelstørrelse, som kan opsamles på metalplader (apparat med hvidt kabinet bagerst i venstre billede og til højre på bordet i øverste højre billede).

Fordelen ved denne type opsamling er, at partikler kan skrubes direkte af metalpladerne uden brug af organiske opløsningsmidler. Alternative metoder bygger typisk på opsamling af partikler på filtre, men dette kan være problematisk, fordi der kommer filtermateriale med i prøverne. I nærværende projekt var der trækvind fra lyset til metalpladerne, hvilket medførte en sodende afbrænding af stearinlysene. Ved optimal afbrænding er der ingen bevægelse af vægen, mens sodende afbrænding ses når vægen bevæger sig som følge af luftens bevægelse i rummet. Optimal forbrænding af stearinlys opnås næppe ved "normal" afbrænding i boliger på grund af aktivitet i rummet. Forbrændingsforholdene i vores undersøgelse var designet til at opsamle tilstrækkelig materiale til at lave toksikologiske undersøgelser og sammenligne effekten af stearinlyspartikler med dieseludstødningspartikler.

### Karakterisering af opsamlet partikelmateriale

Det opsamlede materiale blev karakteriseret i forhold til partikelstørrelsen i luften og suspensioner i fysiologiske væsker. Røgen fra de

brændende stearinlys indeholdt partikler med diametre mellem 10 nm og 8  $\mu\text{m}$ , dog med dominerede antalskoncentrationen af partikler på mellem 10 og 22 nm. Suspensionerne indeholdt typisk partikler med en diameter mellem 100 og 200 nm for både stearinlyspartikler og udstødningspartikler.

Afbrænding af organisk materiale kan forårsage dannelse af kræftfremkaldende tjærestoffer som fx benzo[a]pyren. Indholdet af disse tjærestoffer, kaldet polyaromatiske hydrokarboner (PAH'er), i stearinlyspartiklerne var 39 ng/mg. Udtrykt som benzo[a]pyren ækvivalenter var PAH indholdet 16,5 ng/mg. Til sammenligning indeholder SRM2975 en lavere mængde benzo[a]pyren ækvivalenter (2,4 ng/mg).

Det totale opsamlede materiale fra 55 afbrændte lys var 630 mg ( $\approx 11,5$  mg/lys). For at anskueliggøre udledningens størrelse kan det anføres at en hyggelig aften med afbrænding af 2 lys på et bord i et rum på 22  $\text{m}^3$  ville afstedkomme en maksimal indendørskoncentration på 1050  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  under forudsætning af at partiklerne ikke sedimenterede fra luften eller



---

adhærerende til overflader i rummet. Miljøstyrelsen har beregnet, at sodende afbrænding af fire lys (blanding af paraffin og stearinlys) i et rum på 22 m<sup>3</sup> giver en koncentration på 282 µg/m<sup>3</sup> (3), baseret på målinger af partikelmasseemission fra brændende stearinlys i et rustfrit stålkammer (6). Partikelemissionen fra paraffinlys er generelt mindre end for stearinlys (3). Til sammenligning er grænseværdierne for uden-dørs luftforurening i den europæiske union på 25 og 40 µg/m<sup>3</sup> for partikler med henholdsvis aerodynamiske diametre på 2.5 og 10 µm.

### Toksikologiske undersøgelser i cellekulturer af lunge- og blodkarceller

I de toksikologiske undersøgelser blev partiklerne opslemmet i fysiologiske væsker og derefter direkte anvendt i cellekulturer af lunge epitelceller eller endotelceller fra blodkar. Cellekulturforsøgene havde til formål at belyse partiklernes cytotoxiske egenskaber og evnen til at forårsage dannelse af reaktive iltforbindelser. Dannelsen af reaktive iltforbindelser og øget forbrug af antioksidanter – tilsammen oksidativt stress – er en central virkningsmekanisme for både udvikling af kræft og hjertekarsygdom ved eksponering for partikler. Stearinlyspartiklerne var ikke cytotoxiske i celler ved koncentrationer op til 100 µg/ml, hvorimod der var en svagt forøget produktion af reaktive iltforbindelser i både lunge epitelceller (1.6-fold) og endotelceller (1.4-fold) ved højeste koncentration. Dette er dog en relativ beskeden produktion af reaktive iltforbindelser i forhold til den positive kontrol ("carbon black"), som forårsagede en 10-fold forøgelse i dannelsen af reaktive iltforbindelser. Dette er sikkert også grunden til, at stearinlyspartiklerne ikke påvirkede niveauet af DNA streng brud eller oxideret DNA i lungeepitelceller.

### Toksikologiske undersøgelser i lungerne af vildtype mus

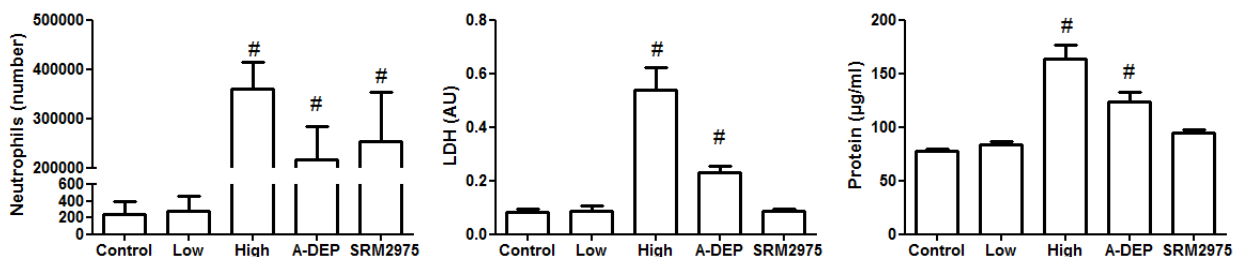
De opsamlede partikler blev opslemmet i fysiologisk væske og instilleret i luftrøret på mus, som blev aflivet 24 timer efter eksponering.

ringen. Denne eksponering er ikke naturlig, men den anvendes, når man ønsker at sammenligne effekten af forskellige partikler på basis af den deponerede masse i lungerne. I dette tilfælde ønskede vi at sammenligne det toksiske respons af partikler fra brændende stearinlys med dieseludstødningspartikler ved samme dosis (5 mg/kg kropsvægt). Desuden blev en enkelt gruppe mus eksponeret for en lav dosis (0,5 mg/kg) af partikler fra brændende stearinlys. Figur 2 viser de biologiske målinger, der omfattede antallet af neutrofile granulocytter (markør for en betændelsesreaktion i lungerne), laktatdehydrogenase og proteinkoncentrationen i lunge-skylsvæske (markører for skade på cellerne i lungerne). Det kan specielt bemærkes, at toksiciteten af stearinlyspartiklerne er stærkt dosisafhængig, idet 0,5 mg/kg ("low") ikke forårsagede effekt mens der er stærkt respons i form af inflammation og celledød ved en 10-fold større dosis ("high").

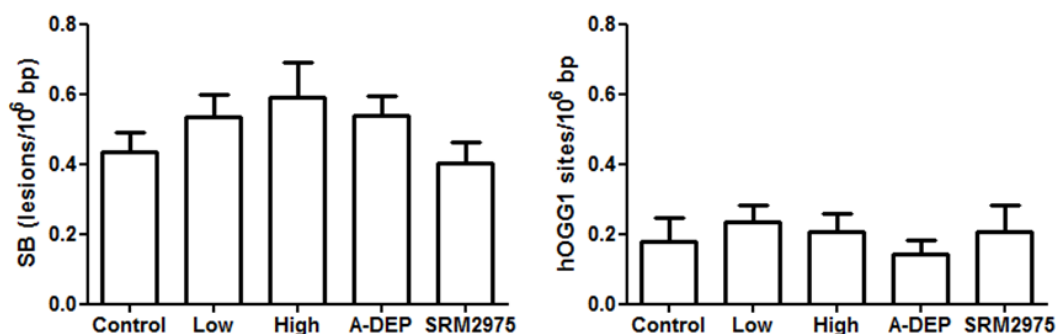
Niveauet af DNA skader blev målt i lungevævet på vildtype mus (figur 3). Målingerne for DNA skade omfattede både en analyse af DNA strengbrud og oxideret DNA (målt som skader, der genkendes af det humane hOGG1 DNA reparationsprotein). Det er måske noget overraskende, at den lungemæssige eksponering for partikler ikke forårsagede DNA beskadigelse i lungerne. Det skal dog bemærkes, at dosis var relativt lav i forhold til tidligere undersøgelser, hvor der er observeret øget niveau af oxideret DNA i lungerne på gnavere (7).

### Toksikologiske undersøgelser i mus som udvikler åreforkalkning

Stearinlyspartiklernes evne til at påvirke udviklingen af åreforkalkning blev undersøgt i en speciel stamme af mus, som mangler et protein, der er aktivt i transporten af fedtstoffer, og derved udvikler åreforkalkning (såkaldte ApoE knockout mus). Denne type mus er relativt dyre, og det kræver længere tids eksponering for at udvikle åreforkalkning, så derfor blev denne undersøgelse kun udført med en type af dieseludstødningspartikler



Figur 2. Antal neutrofile granulocytter ("Neutrophils"), laktat dehydrogenase (LDH) aktivitet og protein koncentration i lungeskylsvæske fra vildtype mus 24 timer efter en enkelt instillation med partikler i luftføret. Grupperne er en kontrol gruppe ("Control"), lav ("Low", 0,5 mg/kg) og høj ("High", 5 mg/kg) dosis af forbrændingspartikler fra stearin lys, og to typer af dieseludstødningspartikler (A-DEP og SRM2975, 5 mg/kg). Resultaterne er gennemsnit og standard afvigelse (n = 4-10 per gruppe). <sup>#</sup>P<0.05 i forhold til kontrol gruppen.

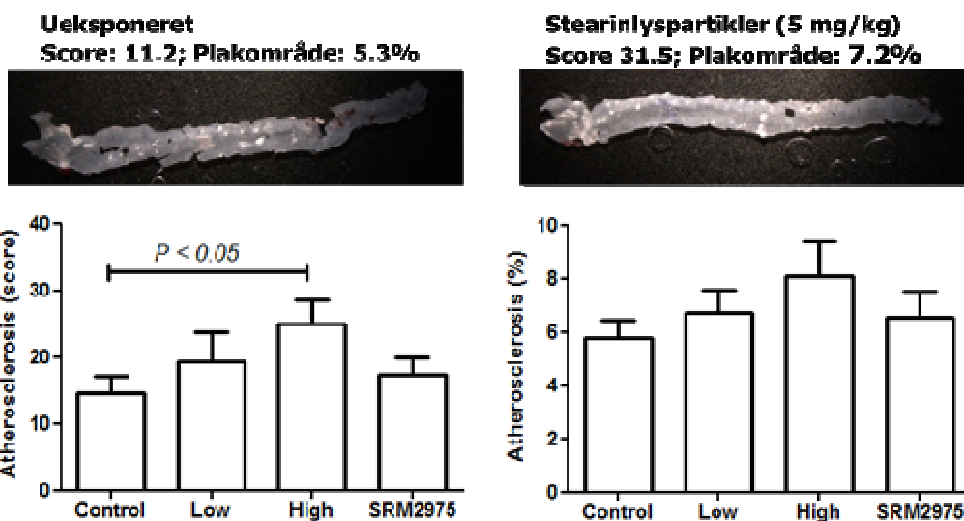


Figur 3: Niveau af DNA skader i lungevæv fra vild-type mus 24 timer efter en enkelt instillation med partikler i luftføret. Grupperne er en kontrol gruppe ("Control"), lav ("Low", 0,5 mg/kg) og høj ("High", 5 mg/kg) dosis af forbrændingspartikler fra stearin lys, og to typer af dieseludstødningspartikler (A-DEP og SRM2975, 5 mg/kg). Resultaterne er gennemsnit og standard afvigelse (n = 4-10 per gruppe). Der var ikke nogen statistisk forskel mellem grupperne, mens den positive kontrol for hOGG1-sensitive skader (KBrO<sub>3</sub>) øgede niveauet af skader til  $1.35 \pm 0.25$  skader /10<sup>6</sup> basepar.

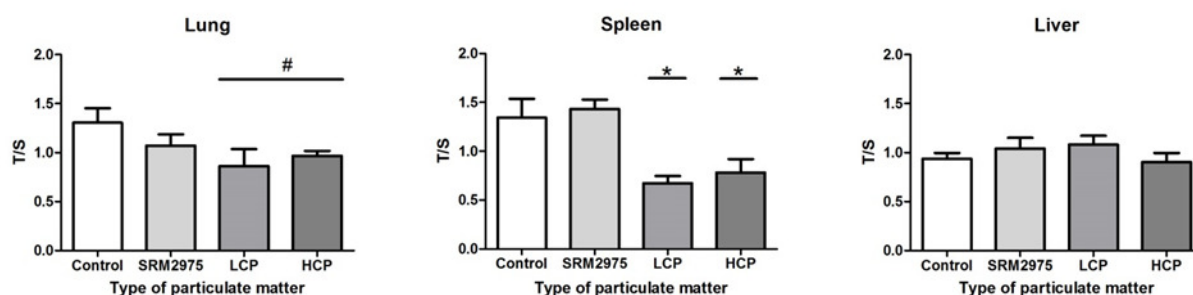
(SRM2975) til sammenligning med effekten af stearinlyspartikler. Musene blev eksponeret en gang per uge i 5 uger (0,5 eller 5 mg/kg kropsvægt per gang). Denne gentagne eksponering forårsagede ikke cytotoxicitet eller inflammation i lungeskylsvæsken på musene. Derimod forårsagede eksponeringen en stigning i niveauet af åreforkalkning i aorta. Åreforkalkningen blev målt som arealet af området med hvide plak (se eksempler på figur 4) eller som en score baseret på antallet og udseende af områder med åreforkalkning. Både arealet af åreforkalkning (1,34-fold, 95 % CI: 0,91 – 1,76 fold) og scoren for antallet af områder

med åreforkalkning (1,57-fold, 95 % CI: 1,01 – 2,12 fold) var forøget i de mus, som var eksponeret for partikler fra brændende stearinlys. Eksponeringen for dieseludstødningspartikler (SRM2975) forårsagede ikke acceleration af åreforkalkningen.

I den samme dyremodel undersøgte vi også sammenhængen mellem partikeleksponering og længden af telomererne på enderne af kromosomerne i celler fra lunger, lever og milt. På enderne af kromosomerne folder DNA strengene tilbage i et "loop" således at de er beskyttet mod cellernes DNA reparations-



Figur 4: Åreforkalkning i aorta hos apolipoprotein E knockout mus 24 h efter en eksponeringsperiode på 1 instillation af partikler i lufrøret per uge i 5 uger. Grupperne er en kontrol gruppe ("Control"), lav ("Low", 0,5 mg/kg) og høj ("High", 5 mg/kg) dosis af forbrændingspartikler fra stearin lys, og dieseludstødningspartikler (SRM2975, 5 mg/kg). Resultaterne er gennemsnit og standard afvigelse (n = 4-10 per gruppe). Niveaulet af åreforkalkning er målt som en score ved visuel klassifikation af områderne med åreforkalkning (plak) eller målt areal med ImageJ analyse system. Billederne viser eksempler på aorta fra mus der har niveauer af åreforkalkning, som er nogenlunde det samme som median værdien for hele gruppen af ueksponeret eller eksponeret (5 mg/kg stearinlyspartikler) mus.



Figur 5. Længden af telomerer i celler fra lungerne, milten og leveren hos apolipoprotein E knockout mus 24 timer efter en eksponeringsperiode på 1 instillation af partikler i lufrøret per uge i 5 uger. Grupperne er en kontrol gruppe ("Control"), lav ("LCP", 0,5 mg/kg) og høj ("HCP", 5 mg/kg) dosis af forbrændingspartikler fra stearin lys, og dieseludstødningspartikler (SRM2975, 5 mg/kg). Resultaterne er gennemsnit og standard afvigelse (n = 4-10 per gruppe). # $P < 0.05$  i forhold til kontrol gruppen (Samlede resultater af LCP og HCP grupperne). \* $P < 0.05$  i forhold til kontrol gruppen.



---

proteiner, der genkender dem som DNA strengbrud. Telomererne bliver dog gradvist kortere ved hver celledeling og opnår på et tidspunkt en kritisk kort længde, hvor cellen typisk mister evnen til at dele sig. Længden af telomererne anses for at være en markør for biologisk alder og er desuden knyttet til risiko for udvikling af hjertekarsygdom. Flere befolkningsundersøgelser har vist en sammenhæng mellem udendørs luftforurening og korte telomerer i hvide blodceller (7). Vi undersøgte telomerlængden i milten, fordi dette organ har et stort reservoir af hvide blodceller. Lungerne blev undersøgt, fordi de er et direkte målorgan. Leveren er et relevant indre organ, fordi cirkulerende partikler i blodbanen fjernes af cellerne i leveren. Resultaterne er vist i figur 5. Der var forkortelse af telomerer i lungerne (kombineret lav og høj dosis af partikler fra brændende stearinlys) og milten (både lav og høj dosis af partikler fra brændende stearinlys), mens der ikke var nogen effekt af dieseludstødningspartikler (SRM2975).

### Sammenfatning

Overordnet set viser undersøgelserne, at partikler fra brændende stearinlys forårsagede større skade end samme dosis af dieseludstødningspartikler i form af inflammation og toksicitet i lungerne, accelereret åreforkalkning og forkortelse af telomerer i lungerne og milten. Generelt var effekterne i de dyreeksperimentelle undersøgelser større end effekterne i cellekulturer. Det skal bemærkes, at projektet havde til formål at vurdere farligheden af partiklerne fra brændende stearinlys, hvorimod det ikke var hensigten at foretage en egentlig risikovurdering på basis af empiriske data om eksponering og helbredsudfald. Yderligere undersøgelser med inhalation af partikler fra stearinlys i dyreeksperimentelle studier kan bidrage til at vurdere risikoen for kroniske helbredsskader i målorganer, mens kontrollerede eksponeringer på mennesker giver væsentlig information om specielt akutte effekter i lungefunktionen og forandringer i funktionen af hjertekarsystemet.

Vores undersøgelse peger på, at nedbringelse af partikelemissionen fra brændende stearinlys er ønskværdigt. Det er specielt storforbrugere af stearinlys og særlige sårbare grupper af befolkningen, som skal være opmærksomme på partikelemissionen i indendørsmiljøet. Dette gælder også passiv eksponering af befolkningsgrupper, som opholder sig i rum, hvor der brændes stearinlys. Dette kan f. eks være det offentlige rum (restauranter, cafeer mv.) eller institutioner (børnehaver, plejehjem mv.).

Det er relativt nemt at mindske niveauet af partikler ved enten at undgå levende lys eller ved at øge ventilationen i rummer (fx luften ud). Dog er problemet ved udluftning samtidigt med at lysene brænder at partikelforureningen øges pga. træk, og typisk er beboerne tæt på lysene. Nedsat emission kan opnås ved anvendelse af andre typer af lyskilder (fx elektriske eller batteridrevne hyggelys, som ligner stearinlys). Det er umiddelbart ikke nemt at vælge de typer af stearinlys, som soder mindst. Paraffinlys udleder generelt færre partikler end stearinlys, om end variationen i udledningen er så stor, at de mindst forurenende stearinlys er bedre end de mest forurenende paraffinlys (3). Det skal ligeledes bemærkes, at der mangler undersøgelser om udledningen af partikler fra fyrfadsllys.

### Yderligere oplysninger

Projektet er støttet økonomisk af Læge Sofus Carl Emil Friis og hustru Olga Doris Legat og Danmarks Frie Forskningsråd (nummer 12-126262).

Yderligere oplysninger:

Peter Møller

[pemo@sund.ku.dk](mailto:pemo@sund.ku.dk)

### Referencer

1. Bekö G, Weschler CJ, Wierzbicka A, Karottki DG, Toftum J, Loft S, Clausen G. *Ultrafine particles: exposure and source apportionment in 56 Danish homes*. Environ Sci Technol 2013;47:10240-8.

- 
2. Karottki DG, Bekö G, Clausen G, Madsen AM, Andersen ZJ, Massling A, Ketzel M, Ellermann T, Lund R, Sigsgaard T, Møller P, Loft S. *Cardiovascular and lung function in relation to outdoor and indoor exposure to fine and ultrafine particulate matter in middle-aged subjects*. Environ Int 2014;73:372-81.
  3. Miljøstyrelsen. *Kortlægning og risikovurdering af partikel- og tungmetalemission fra levende lys*. ISBN: 2017;978-87-93529-81-6.<sup>1</sup>
  4. Skovmand A, Damiao Gouveia AC, Koponen IK, Møller P, Loft S, Roursgaard M. *Lung inflammation and genotoxicity in mice lungs after pulmonary exposure to candle light combustion particles*. Toxicol Lett 2017;276:31-8.
  5. Damiao Gouveia AC, Skovman A, Jensen A, Koponen IK, Loft S, Roursgaard M, Møller P. *Telomere shortening and aortic plaque progression in Apolipoprotein E knockout mice after pulmonary exposure to candle light combustion particles*. Mutagenesis 2018;33: 253-61.
  6. Pagels J, Wierzbicka A, Fors E, Isaxon C, Dahl A, Gudmundsson A, Swietlicki E, Bohgard M. *Chemical composition and mass emission factors of candle smoke particles*. J Aerosol Science 2009;40:193-208.
  7. Møller P, Danielsen PH, Jantzen K, Roursgaard M, Loft S. *Oxidatively damaged DNA in animals exposed to particles*. Crit Rev Toxicol 2013;43:96-118.
  8. Grahame TJ, Schlesinger RB. *Oxidative stress-induced telomeric erosion as a mechanism underlying airborne particulate matter-related cardiovascular disease*. Part Fibre Toxicol 2012;9:21.

<sup>1</sup> <https://www2.mst.dk/Udgiv/publikationer/2017/04/978-87-93529-81-6.pdf>

---

## Abstracts fra temadag den 11. oktober 2018 om miljø, graviditet og barnets udvikling

### Hvorfor drenge bliver til drenge og piger bliver til piger samt hvordan kemikalier kan forstyrre den udvikling

Terje Svingen, Fødevareinstituttet, Danmarks Tekniske Universitet.

[tesv@food.dtu.dk](mailto:tesv@food.dtu.dk)

Vi ved alle, at det er vores kromosomer, der bestemmer vores køn. Har man et XY kønskromosompar, bliver man dreng, og har man et XX kønskromosompar, bliver man pige. Dette er stadig gældende, men vores kønsbestemmelse og -udvikling er langt mere kompliceret end som så. Til at begynde med udvikler han- og hunfostre sig helt ens, og det er først fra fosterudviklingens syvende uge, at han- og hunkøn begynder at udvikle sig i hver sin retning. Det er på dette tidspunkt, at genet SRY, lokaliseret på Y kromosomet, bliver udtrykt i nogle få celler inde i de primitive organer, vi kalder for gonader. Gonaderne er de organer, der vil udvikle sig til enten testikler eller ovarier afhængig af om SRY-genet udtrykkes eller ej. SRY-genet instruerer gonaderne til at blive testikler ved at blokere for andre gener, der ellers vil instruere gonaderne til at blive æggestokke. Den første observerbare forskel mellem kønnene er, at fosteret udvikler enten testikler eller æggestokke, mens alle andre væv og organer er stadig helt ens imellem de to køn. Det er på dette tidspunkt, at kønshormonerne kommer på banen. Det er også i denne udviklingsfase, at miljøkemikalier kan forstyrre balancen af kønshormoner og derved kønsudviklingen.

Kort efter at testiklerne har udviklet sig begynder de at producere androgener, primært testosteron, som er det mandlige kønshormon. Testosteron, samt nogle andre testikel-specifikke faktorer, bliver udskilt i blodet og begynder at påvirke udviklingen af andre væv og organer. Dette gælder især kønsorganerne, men også hjernen og kroppen maskuliniseres.

Hvis testosteron kun er tilstede i meget små mængder, udvikler fosteret i stedet hunlige kønsorganer, og der sker en generel feminisering af krop og hjerne. Det er dog vigtigt at bemærke, at kønshormonerne ikke fungerer som en til-fra knap for hvorvidt man udvikler sig til dreng eller pige, men at det er niveauerne af kønshormoner, der er med til at bestemme graden af hhv. maskulinisering og feminisering.

Der findes et stort antal kemikalier, som kan forstyrre hormonsignaleringen på forskellige niveauer. Nogle blokerer for produktion af kønshormoner, mens andre forstyrrer signalering ved at forstyrre hormonreceptorer, der ellers binder kønshormoner, hvorved de bliver aktiveret i cellerne. Afhængig af hvilken effekt kemikalierne har, eller hvilke hormonreceptorer de interagerer med, bliver de ofte klassificerede som anti-androgene, androgene eller østrogene stoffer. Baseret på denne viden kan man få en ide om, hvilken effekt de muligvis kan have på fosterets udvikling. Store mængder af androgene stoffer i hunfostre vil f.eks., vil kunne maskulinisere fostret. Modsat vil anti-androgene stoffer i hanfostre kunne feminisere fostret. Da vi blandt miljøkemikalier ser langt flere anti-androgene end androgene stoffer er især drengebørnene udsat for risici forbundet med de kemikalier, vi udsættes for i vores dagligdag. Blandt de stoffer, der er påvist at have anti-androgene egenskaber, er f.eks. ftalater, parabener og nogle pesticider.

Bliver hanfostre udsat for anti-androgene stoffer på kritiske tidspunkter under fosterudviklingen, kan udfaldet have alvorlige konsekvenser for drengebarnet. Det kan dreje sig om en mindre, ikke-målbar undermaskulinisering af fosteret, men også alvorlig feminisering, hvor kønsorganerne ikke har udviklet sig ordentligt og begynder at ligne hunlige kønsorganer. Hormonforstyrrelse under fosterudviklingen er associeret med lav fertilitet senere i livet samt med de mest almindelige misdannelser set i nyfødte drengebørn, nemlig hypospadi (hvor urinrøret udmunder et forkert

---

sted langs undersiden af penis) og kryptorkisme (hvor en eller begge testikler mangler i pungen, og i stedet befinder sig oppe i bugen). Ud over disse effekter kan der formodentlig også opstå ændringer i kønsspecifik hjerneudvikling. Det er vigtigt, at vi beskytter vores ufødte børn mod kemikalieeksponering for at sikre en sund og normal kønsudvikling.

### **Miljøfaktorer i fostertilstandens betydning for reproduktiv funktion senere i livet**

*Gunnar Toft, Klinisk Epidemiologisk Afdeling, Aarhus Universitet*  
[gunnar.toft@clin.au.dk](mailto:gunnar.toft@clin.au.dk)

Det er velkendt fra dyreforsøg, at udsættelse for miljøfaktorer i fostertilstanden under perioden, hvor de reproduktive organer dannes og udvikles, kan have alvorlige konsekvenser for den reproduktive funktion senere i livet. Hvorvidt mennesker udsættes i en sådan grad for miljøfaktorer i fostertilstanden, at det på samme vis kan skade den reproduktive funktion mange år senere, når disse børn selv er fuldt udvoksede, ved man meget lidt om.

Mest undersøgt er effekten af livsstilsfaktorer som f.eks. mødres rygning under graviditeten på sønners sædkvalitet, mens studier af langtidskonsekvenser for reproduktionen af prænatale eksponeringer for miljøfremmede stoffer er meget sparsomme. Vi har lavet en serie af studier på en kohorte af ca. 1.000 gravide kvinder født i 1988/1989 og fulgt deres sønners og døtres reproduktive funktion i 19-21 års alderen og sammenholdt dette med kemiske eksponeringer målt på mødrenes blod.

Vi fandt, at lav sædkvalitet hos sønnerne var associeret med prænatal eksponering for perfluoroalkylstoffer (PFAS), mens døtrenes reproduktive funktion var associeret med organokloreksponering. Dette mindre studie på 169 drenge og 243 piger er for tiden ved at blive skaleret op til at undersøge mindst 1.000 drenge og piger fra BSIG kohorten, hvor vi, ud over at be- eller afkræfte de observerede sammenhænge, kan undersøge, hvorvidt andre miljøfaktorer i fostertilstanden kan have

betydning for den reproduktive funktion på lang sigt.

### **Indtag af fisk under graviditeten og betydning for barnets udvikling**

*Lotte Lauritzen, Institut for Idræt og Ernæring, Københavns Universitet*  
[ll@nexs.ku.dk](mailto:ll@nexs.ku.dk)

#### *Indledning*

Fisk er den altdominerende kilde til langkædede flerumættede omega-3 fedtsyrer i vores kost. Ifølge de nyeste nordiske anbefalinger bør gravide og ammende kvinder indtage 200 mg/dag af omega-3 fedtsyren, docosaheksaensyre (DHA) (1).

At udforme kostanbefalinger om fisk til gravide er dog noget af en balancegang, da fisk udover at indeholde omega-3 fedtsyrer også indeholder miljøfremmede stoffer som kviksølv, PCB og dioxin. I Danmark anbefaler Fødevarestyrelsen derfor, at gravide og ammende kvinder samt børnene selv, lige som alle andre danskere, bør spise 350 g fisk om ugen, heraf 200 g fed fisk, men bør undlade at spise rovfisk med et højt indhold af kviksølv (2).

Det er min erfaring, at denne anbefaling ikke er let at fortolke, end ikke for det sundhedspersonale, der rådgiver gravide. For at kunne lave den bedst mulige afvejning af fiskens fordele og ulemper ved indtag af fisk er det vigtigt at vide, hvordan langkædede omega-3 fedtsyrer påvirker børns udvikling.

Ifølge den nyeste undersøgelse af danskernes kostvaner (3) indtager kvinder og børn mellem 4 og 9 år gennemsnitlig ca. halvt så meget fisk og fiskeprodukter, som de bør ifølge Fødevarestyrelsens kostråd. Der er endvidere stor variation i indtaget, og mindst 10 % spiser stort set aldrig fisk. Dette kan synes foruroligende, men en ny undersøgelse har vist, at danskerne ligger på top 10 i verden med hensyn til indtaget af omega-3 fedtsyrer fra fisk (4). Det kan skyldes, at mange af de fisk, vi spiser, er relativt fede (sild, makrel og laks).

---

Grunden til at man er bekymret for et højt indtag af kviksølv såvel som et lavt indtag af omega-3 fedtsyrer hos gravide og ammende kvinder er, at det måske kan skade børns hjerneudvikling. DHA indbygges i særlig høj grad i hjernen, som vokser kraftigt under fosterudviklingen og de første leveår. Ældre studier af hjerner fra døde spædbørn har vist, at hjernens DHA-ophobning udebliver hvis barnet ikke ammes, men får modermælks-erstatning, som på det tidspunkt ikke indeholdt DHA (5). Det er velkendt, at DHA-mangel i hjernen hos dyr er forbundet med langsom synsudvikling, nedsat læring, mindsket stressrobusthed og ændret adfærd. Det europæiske fødevarer sikkerhedsagentur har på baggrund af en række studier i børn accepteret, at der på mælkeerstatninger til spædbørn over 6 måneder må anføres, at DHA bidrager til normal synsudvikling (6).

*Videnskabelig evidens for omega-3 fedtsyrers betydning for den kognitive udvikling.*

En del undersøgelser har vist en sammenhæng mellem amning og kognitiv udvikling (som eksempelvis IQ). Det er blevet foreslået, at dette kan skyldes modermælken DHA-indhold. Derfor er der lavet studier, som sammenholder mødres fiskeindtag i graviditeten med børnenes kognitive funktioner senere i barndommen. Et af studierne er lavet i tilknytning til den store nationale fødselskohorte (7), hvor man, efter at have kontrolleret for div. andre faktorer, fandt, at chancen for optimal motorisk, kognitiv og social funktion hos 1½ år gamle børn var 30 % højere for mødre med et højt fiskeindtag i graviditeten sammenlignet med dem med et lavt indtag. Dette resultat understøttes af lignende fund i en stor engelsk kohorte (8). I ingen af disse studier var der tegn på negative effekter som følge af et for højt indtag af kviksølv, selv ved fiskeindtag der var mere end dobbelt så høje som det danske gennemsnit.

Der er udført en del kliniske studier, hvor mødre, efter lodstrækning, har fået enten fiskeolie eller en kontrololie under graviditeten. Studierne varierer noget i design, men en

samlet analyse af resultaterne konkluderer, at der måske er en svag tendens til forbedring af enkelte kognitive funktioner hos børnene (9). Ligeledes er konklusionen i tilsvarende analyser af studier, hvor tilskuddet er givet i ammeperioden, at fiskeolie ikke har nogen klar effekt på børnenes udvikling (10). Det samme gælder også metaanalyser af studier, hvor børn har fået DHA-berigede modermælks-erstatninger (11). Overordnet tyder disse kliniske studier altså på, at der ikke er nogen gavnlig effekt af omega-3 fedtsyrer på børns kognitive udvikling.

Disse studier kan dog være behæftet med metodiske fejl. Som tidligere nævnt har DHA betydning for synsudviklingen, og denne effekt er dosisafhængig (12). I metaanalyserne af omega-3 fedtsyrers kognitive effekter er dette helt overset. Ingen af analyserne har sammenholdt effekten i de forskellige studier med den givne dosis. Det kan være en årsag til de negative resultater, men nogen af de nyere studier antyder, at der også kan være andre årsager.

Det hidtil største studie af børns kognitive udvikling efter at deres mødre som gravide fik fiskeolietilskud (800 mg DHA per dag) fandt, at det ikke havde nogen betydning for børnenes samlede kognitive score ved 1½ år (13). Til gengæld var der færre, specielt drenge, der lå under normalområdet (dvs. blandt de 25 % dårligste). De fandt endvidere, at pigernes kommunikative og sociale adfærd til en vis grad kom til at ligne drengenes.

Store kliniske studier er dyre og besværlige, især hvis man ønsker at se på langtidseffekter. Vi har derfor i et par studier udnyttet den genetisk regulerede DHA-tilgængelighed, dvs. genetiske forskelle, som gør os mere eller mindre gode til at omdanne omega-3 fedtsyrer fra planteolie til DHA. Vi har fundet, at sådanne genetiske forskelle har ca. samme betydning for DHA-status i 9 måneder gamle spædbørn som fortsat amning (14). I begge de studier, hvor vi har anvendt denne taktik, fandt vi en kønsspecifik sammenhæng mellem børnenes genotype og hhv. deres kommunika-



---

tive og problemløsningsevner ved 3 år (15) og deres koncentrationsevne og læsefærdigheder i skolen (16).

Disse studier af såvel indtag som genetisk betinget DHA tyder altså på, at man også bør forholde sig til køn, når man undersøger, hvordan omega-3 fedtsyrer påvirker den kognitive udvikling. Vi kan ikke på nuværende tidspunkt vide, hvad de observerede kønsforskelle vil betyde i forhold til hvor godt børnene er rustet til at klare sig senere i livet. På baggrund af data fra Norge og Island, hvor såvel gravide, ammende og spædbørn anbefales at spise tran, syntes der dog ikke at være grund til bekymring.

#### *Andre effekter af omega-3 fedtsyreindtag under graviditet og amning*

Flere studier har vist, at indtag af fiskeolie øger graviditetslængden. Et nyt studie fra den nationale fødselskohorte fandt, at lav koncentration af omega-3 fedtsyrer i moderens blod i graviditeten var en stærk risikofaktor for tidlig fødsel (17). Risikoen for tidlig fødsel var 10 gange højere hos dem med de laveste i forhold til dem med de højeste niveauer. Studiets resultater viste, at det var optimalt, hvis omega-3 fedtsyrer udgør min. 2,0 % af det totale fedt i blodet. Dette vil groft anslået opnås ved et gennemsnitligt fiskeindtag. I det før omtalte australske studie, hvor de vordende mødre fik 800 mg DHA om dagen, fandt de, at det høje DHA-indtag øgede graviditetslængden og nedsatte antallet af præmature fødsler med 50 % (13). Ydermere observerede de, at der var 40 % færre børn, der blev indlagt på neonatalafdelingen, og der var en kraftig tendens til at børnedødeligheden faldt med 60 %.

”Fiskeolie i graviditeten giver vikingebørn” så man fornylig i overskrifter i alle landets aviser. Historien byggede på resultater fra et dansk klinisk studie, hvor gravide kvinder indtog 2,4 g omega-3 fedtsyrer (4 kapsler koncentreret fiskeolie) om dagen under graviditeten (18). Resultaterne viste, at deres børn havde et øget BMI i forhold til kontrolgruppen, hvor mødrene havde fået olivenolie. Forskellen i BMI skyldtes ikke at de var lavere men at de

var større - både i muskler, fedt og knogler. Som forfatterne skriver, så er det svært at vide, om deres størrelse på sigt vil vise sig at være godt eller skidt. Det skyldes især at børnene var 6 år, da de blev målt. BMI varierer med alderen, og 5-8 årsalderen udgør et vigtigt vendepunkt. Barnets alder ved vendepunktet har vist sig at være relateret til senere overvægt og et højere taljeomfang - jo tidligere de vender jo større risiko. Et af den samme forskergruppes tidligere studier observerede, at børn, som havde fået modernælk med det højeste DHA-indhold, var 1 år ældre ved BMI-vendepunktet end andre børn (19).

Puberteten er et andet vigtigt vendepunkt i børns vækst, da senere pubertet er relateret til øget voksenhøjde. Vi har i et mindre studie fundet, at fiskeolietilskud til ammende mødre ledte til at børnene var 3,5 cm lavere, når de var 13 år, hvilket til en vis grad kunne tilskrives, at de gik senere i pubertet (20). Alt i alt tyder disse studier på, at omega-3 fedtsyreindtaget tidligt i livet påvirker børnenes vækstmønster.

Man har igennem en årrække undersøgt, om mødres omega-3 fedtsyreindtag er forbundet med lavere risiko for allergi. Den sidste samlede opgørelse af resultater fra studier med fiskeolietilskud til gravide eller ammende kvinder konkluderede, at der kun er begrænset evidens for at fiskeolie har effekt på allergi (21). Denne konklusion blev bestyrket af resultater fra en subgruppe på 700 allergiske mødre fra det studie, hvor de fik 800 mg DHA per dag (22). I det danske studie, der gav 2,4 g omega-3 fedtsyrer per dag, fandt de derimod en ca. 30 % reduceret forekomst af astmatiske symptomer hos de 650 børn, som blev undersøgt frem til 3-5 årsalderen (23). Delanalyser i studiet pegede dog på, at dette kun gjaldt for kvinder, der ikke fik D-vitamintilskud eller havde et højt fiskeindtag eller en genetisk betinget god omega-3 fedtsyrestatus. Resultaterne indikerede, at det høje fiskeolietilskud muligvis kunne have negative effekter, hvis mødrene i forvejen havde et højt fiskeindtag og var gode til at danne DHA. Dette kunne antyde, at der kan være en øvre dosisgrænse.

---

### Opsummering

- Gavnlig effekt af fisk (omega-3 fedtsyrerne) syntes at opveje de negative effekter (kviksølv) på børns udvikling.
- Samlede analyser af kliniske studier viser ingen klar effekt af fiskeolietilskud under graviditet og amning på børns kognitive udvikling, men analyserne har ikke taget højde for dosis.
- Resultater fra nye studier tyder på at, der kan være kønsforskelle, som bør undersøges.
- Fiskeolietilskud i graviditeten sænker risikoen for tidlig fødsel og syntes derved at reducere neonatal morbiditet.
- Fiskeolie under graviditet og amning påvirker børnenes vækstmønster.
- Risikoen for allergi i barndommen reduceres måske ved fiskeolietilskud i graviditeten, men måske kun med høje doser og evt. er der interaktion med andre omega-3 fedtsyrerikilder og D-vitamintilskud, som bør undersøges.

Samlet set tyder data på, at indtag af fisk og fiskeolie kan påvirke barnets udvikling på flere måder, som alle bør inddrages i overvejelserne om, hvad man skal anbefale til gravide kvinder. Hvis jeg skal forsøge mig med en forsigtig opsummering af bevisets stilling, så vil jeg mene, at man bør lave en kostanbefaling, der utvetydigt tilskynder gravide at spise fisk, men at man skal være påpasselig med at anbefale dem at tage store mængder fiskeolie.

### Referencer

1. Nordic Nutrition Recommendations 2012.  
<http://dx.doi.org/10.6027/Nord2014-002>
2. De officielle kostråd, Fødevarestyrelsen<sup>1</sup>.
3. Danskernes Kostvaner 2011-2013<sup>2</sup>.

<sup>1</sup> <https://altomkost.dk/deofficielleanbefalingertilensundlivsstil/deofficielle-kostraad>

<sup>2</sup> [http://www.food.dtu.dk/Publikationer/Ernaering-og-kostvaner/De\\_nationale\\_kostundersoegelser](http://www.food.dtu.dk/Publikationer/Ernaering-og-kostvaner/De_nationale_kostundersoegelser)

4. Micha et al. *Global, regional, and national consumption levels of dietary fats and oils in 1990 and 2010: A systematic analysis including 266 country-specific nutrition surveys*. BMJ 2014;348:g2272.
5. Makrides et al. *Fatty acid composition of brain, retina, and erythrocytes in breast- and formula-fed infants*. Am J Clin Nutr 1994; 60(2):189-94.
6. Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to DHA and contribution to normal brain development pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006. EFSA Journal 2014;12(10):3840.
7. Oken et al. *Associations of maternal fish intake during pregnancy and breastfeeding duration with attainment of developmental milestones in early childhood: a study from the Danish National Birth Cohort*. Am J Clin Nutr 2008; 88:789-96.
8. Hibbeln et al. *Maternal seafood consumption in pregnancy and neurodevelopmental outcomes in childhood (ALSPAC study): an observational cohort study*. Lancet 2007;369:578-85.
9. Taylor et al. *Effects of Nutritional Interventions during Pregnancy on Infant and Child Cognitive Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Nutrients 2017;9(11):126.
10. Delgado-Noguera et al. *Supplementation with long chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFA) to breastfeeding mothers for improving child growth and development*. Cochrane Database Syst Rev 2015, Issue 7. Art. No.: CD007901.
11. Jasani et al. *Long chain polyunsaturated fatty acid supplementation in infants born at term*. Cochrane Database Syst Rev 2017; Issue 3. Art. No.: CD000376.
12. Uauy et al. *Term infant studies of DHA and ARA supplementation on neurodevelopment: results of randomized controlled trials*. J Pediatr 2003;143:S17-25.



- 
13. Makrides et al. *Effect of DHA supplementation during pregnancy on maternal depression and neurodevelopment of young children: a randomized controlled trial.* JAMA 2010; 304(15):1675-83.
14. Harløf et al. *FADS genotype and diet are important determinants of DHA status: a cross-sectional study in Danish infants.* Am J Clin Nutr 2013;97(6):1403-10.
15. Jensen et al. *FADS single-nucleotide polymorphisms are associated with behavioral outcomes in children, and the effect varies between sexes and is dependent on PPAR genotype.* Am J Clin Nutr 2014;100(3):826-32.
16. Lauritzen et al. *Mendelian randomization shows sex-specific associations between long-chain PUFA-related genotypes and cognitive performance in Danish schoolchildren.* Am J Clin Nutr 2017;106(1):88-95.
17. Olsen et al. *Plasma Concentrations of Long Chain n-3 Fatty Acids in Early and Mid-Pregnancy and Risk of Early Preterm Birth.* EBioMedicine 2018 (In press doi: 10.1016/j.ebiom.2018.07.009)
18. Vinding et al. *Effect of fish oil supplementation in pregnancy on bone, lean, and fat mass at six years: randomised clinical trial.* BMJ 2018; 362: k3312.
19. Pedersen et al. *Polyunsaturated fatty acid content of mother's milk is associated with childhood body composition.* Pediatr Res 2012; 72(6):631-6.
20. Lauritzen et al. *Maternal fish oil supplementation during lactation is associated with reduced height at 13 years of age and higher blood pressure in boys only.* Br J Nutr 2016;116(12): 2082-90.
21. Gunaratne et al. *Maternal prenatal and/or post-natal n-3 long chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFA) supplementation for preventing allergies in early childhood.* Cochrane Database Syst Rev 2015, Issue 7. Art. No.: CD010085.
22. Best et al. *Prenatal Fish Oil Supplementation and Allergy: 6-Year Follow-up of a Randomized Controlled Trial.* Pediatrics 2016; 137(6): e20154443.

23. Bisgaard et al. *Fish Oil-Derived Fatty Acids in Pregnancy and Wheeze and Asthma in Offspring.* N Engl J Med 2016;375:2530-9.

### **Livsstilsvaner hos danske kvinder og graviditet**

Agnete Larsen, Institut for Biomedicin, Aarhus Universitet  
[al@biomed.au.dk](mailto:al@biomed.au.dk)

Med fremkomsten af "the development origins of health and disease" hypotesen stiger fokus på de faktorer, der påvirker det intrauterine liv og dermed både graviditetens forløb og barnets sundhed på kort og langt sigt. Særligt moderkagens funktion har vist sig at være central, ikke alene ud fra dens betydning for ernæring og iltforsyning, men også qua dens produktion af endokrine substanser, så som neuronale vækstfaktorer.

Det er velkendt, at livsstilsfaktorer som rygning øger risikoen for graviditetskomplikationer som intrauterin væksthæmning, men også overvægt, D-vitaminmangel, kaffe og ikke mindst medikamenter kan have en uønsket effekt på fosterlivet. Medikamentel behandling kan være nødvendigt for at sikre mor og barns sundhed, men også under graviditeten er interaktioner med håndkøbsmedicin, naturlægemidler og nærings- og nydelsesmidler en faktor, der bør tages hensyn til, men hvor sundhedsvæsenets kendskab til de gravides vaner ofte er mangelfuldt.

Da livsstilsvaner, både i samfundet generelt og blandt gravide, ændrer sig kontinuerligt, er det vigtigt at have fokus på aktuelle problemstillinger og arbejde henimod en biologisk forståelse af, hvorledes denne type påvirkning – alene eller sammen med medicinsk behandling – påvirker moderkagens funktion og graviditetens udfald. Her præsenteres data fra danske gravide og eksempler på relevante biologiske ændringer, der kan påvirke sundhedstilstanden hos mor og barn.

---

## Genetic and prenatal environmental factors in autism, ADHD and schizophrenia

*Diana Schendel, iPSYCH, National Centre for Register-based Research, Department of Economics and Business and Department of Public Health-Epidemiology, Aarhus University*  
[diana.schendel@ph.au.dk](mailto:diana.schendel@ph.au.dk)

Autism spectrum disorder (autism), attention deficit-hyperactivity disorder (ADHD) and schizophrenia are all neurodevelopmental disorders but with diverse patterns of symptom onset and diagnosis by age. Diagnosis is based on clinical assessment of behavior rather than diagnostic biomarkers and, while each disorder has core diagnostic features, there is considerable phenotypic variation within each diagnosis label. Furthermore, there is considerable overlap in behavioral and biologic features across all three disorders. For example, cognitive dysfunction is a common shared feature, especially in autism and schizophrenia. All three disorders also share a male bias.

All three disorders are commonly comorbid, i.e., each condition co-occurs with one of the others more often than expected. There is also significant familial cross-disorder risk in which diagnosis of one disorder in a family member significantly increases the risk for a second condition arising in another family member, e.g., there is significantly increased risk for autism in a sibling of a person with ADHD. To date, a positive family history is among the strongest of risk factors for all three of these disorders.

The causes of these disorders are largely unknown. Family studies suggest the importance of shared family factors, both genetic and environmental, in risk for these disorders. Genetic studies confirm the importance of genetic factors and molecular genetic approaches such as GWAS have laid critical groundwork for understanding their underlying genetic architecture. GWAS data have further revealed genetic overlap across

autism, ADHD and schizophrenia and there is substantial overlap in their prenatal environmental risks.

Although individual genetic risk for these disorders can now be estimated as a polygenic risk score (the higher the score the greater the risk) such scores do not appear to account for associations between a specific disorder and prenatal environmental risk factors in the few studies carried out to date. There are a few epidemiologic studies with evidence of significant gene-prenatal environment interaction, but such studies are rare. Notably, some studies show considerable risk variation by sex or comorbid subtype, e.g., risk differences from maternal prenatal medication use or maternal illness between ASD, ADHD and ID comorbid subgroups or prenatal risk factor difference by sex in schizophrenia.

The overlap in phenotype and genetic and prenatal environmental risk patterns across autism, ADHD and schizophrenia highlight the need to examine subgroups e.g., ASD-ADHD-schizophrenia co-morbid subtypes, to disentangle shared from independent pathogenic pathways and the relevant prenatal etiologic components leading to these complex neurodevelopmental disorders.

## Luftforurening i graviditeten

*Marie Pedersen, Afdeling for Epidemiologi, Københavns Universitet*  
[Mp@sund.ku.dk](mailto:Mp@sund.ku.dk)

### Background

We are all exposed to different concentrations and types of ambient air pollution during the lifespan. Adverse effects of exposure to ambient air pollution is evident at all stages of life, but exposures occurring at certain life-stages such as early in life and during pregnancy is more critical than during other periods of life due to heightened vulnerability.

There is a growing number of epidemiological studies that have investigated exposure to ambient air pollution during pregnancy in

---

associations with adverse health outcomes of pregnant women and their children (1-6). Variation in the outcome definitions, pollutants and exposure windows studied as well as differences in the applied exposure assessment methods, statistical analysis methods and ability to control for potential confounders make comparisons of the results between studies difficult. Misclassification of outcomes and exposures and unmeasured confounding as well as differences in the study population or the composition of air pollution across the study areas may contribute to inconsistency of the study findings.

Preeclampsia, gestational hypertension and diabetes are the most extensively studied pregnancy outcomes (1,2). Preterm delivery and low birth weight and other measures of intra-uterine growth restriction are the most commonly investigated birth outcomes (2-6). Evidence supportive of associations between exposure to ambient air pollution during prenatal development and growth and adverse health outcomes such as respiratory and neurological outcomes measured in the children later in life is growing (7,8). Yet, exposure during pregnancy and early life, which could influence wellbeing, performance and health of the women and their children throughout life, are less studied than exposure during later in life.

#### *Aim*

At the meeting, the current evidence from epidemiological studies on exposure to ambient air pollution during pregnancy will be summarized. Selected results from studies with pregnant women and children living in Denmark will be presented. Examples of regulatory actions and future studies needed will be given.

#### *Methods*

Within the European Study of Cohorts for Air Pollution Effects (ESCAPE) project, we have evaluated the effect of maternal exposure to low-level ambient air pollution on size of newborns in a large Europe-wide study with standardised fine-scale exposure assessment

and extensive control for potential confounders (9). We pooled individual data from 14 population-based cohorts conducted in 12 European countries comprising approximately 74,000 singleton births during 1994-2011. The primary outcome was "term low birth weight" (weight less than 2,500 g among births after 37 weeks of gestation). Secondary outcomes were birth weight (weight (g) among term births) and birth head circumference defined for all births (cm). Pregnancy levels of particulate matter (PM<sub>2.5</sub>, PM<sub>2.5-10</sub>, PM<sub>10</sub>), PM<sub>2.5</sub> absorbance, and nitrogen oxides (NO<sub>x</sub>, NO<sub>2</sub>) were estimated using temporally-adjusted land-use regression modelling. Pooled effect estimates were calculated using random-effects models.

In the Danish studies, we have examined single and joint effects of air pollution and noise from road traffic on preeclampsia, pregnancy-induced hypertensive disorders (10) gestational diabetes mellitus (GDM) (11) and major congenital anomalies (12) among approximately 71,000 singleton pregnancies (1997-2002) from the Danish National Birth Cohort (DNBC) with complete covariate data and residential address history from conception until liveborn birth. NO<sub>2</sub> and noise from road traffic (Lden) was modeled at all addresses. Outcome and covariate data were derived from questionnaires, hospital records and registries.

#### *Results*

A 5-µg/m<sup>3</sup> increment in PM<sub>2.5</sub> pregnancy levels was associated with an increased risk for term low birth weight, the adjusted odds ratio being 1.18 (95 % confidence interval, 1.06 to 1.33) (9). Increased risks were observed at levels below the current EU annual limit PM<sub>2.5</sub> value of 25 µg/m<sup>3</sup>. PM<sub>10</sub>, NO<sub>2</sub> and traffic density were also associated with increased risks of term low birth weight. Similar patterns were observed for birth weight (g) and head circumference (cm). The proportion of cases of term low birth weight expected to be prevented by a reduction of PM<sub>2.5</sub> concentrations to 10 µg/m<sup>3</sup> was similar to the proportion of cases that would be prevented by cessation of maternal smoking during pregnancy in this European population, because ambient air

---

pollution exposure affected more women than active smoking.

In the Danish study, a 10- $\mu\text{g}/\text{m}^3$  increase in  $\text{NO}_2$  exposure during first trimester was associated with increased risk of preeclampsia (adjusted odds ratio: 1.07, 1.01 to 1.14) and pregnancy-induced hypertensive disorders (1.07, 1.01 to 1.13) (10). A 10-dB higher road traffic noise was also associated with increased risk of preeclampsia (1.10, 1.02 to 1.18) and pregnancy-induced hypertensive disorders (1.08, 1.02 to 1.15). Associations for late-onset preeclampsia and gestational hypertension were non-significant. In mutually adjusted models estimates for both exposures decreased and only the association between  $\text{NO}_2$  and mild preeclampsia remained statistically significant.

In the DNBC, for both exposures no risk was evident for the common Danish criterion of GDM applied at the time of pregnancies (11). A 10- $\mu\text{g}/\text{m}^3$  increase in  $\text{NO}_2$  exposure during first trimester was, however, associated with an increased risk of GDM according to the WHO criterion (adjusted OR: 1.24, 1.03 to 1.49). The corresponding OR associated with a 10-dB higher road traffic noise level was 1.15 (0.94 to 1.18). In mutually adjusted models the OR for  $\text{NO}_2$  remained similar 1.22 (0.98, 1.53) whereas that for road traffic noise decreased to 1.03 (0.80, 1.32). Significant associations were also observed for exposure averaged over the 2nd and 3rd trimesters and the full pregnancy.

Residential exposure to air pollution or noise from road traffic during pregnancy did not seem to pose a risk for development of congenital anomalies in the DNBC (12).

### Conclusion

Exposure to current low-level air pollution has been associated with restricted fetal growth. Exposure to road traffic may also increase the risk of preeclampsia and hypertensive disorders in pregnancy through exposure to both air pollution and noise, although associations with the two exposures were generally

not found to be independent of one another.  $\text{NO}_2$  has been associated with higher risk for GDM according to the WHO criterion, which might be due to selection bias. No risk was evident for the common Danish criterion of GDM and for the congenital anomalies in the DNBC.

### Perspectives

Regulatory actions are needed to reduce ambient air pollution for protection of health of women becoming pregnant and their children.

The role of prenatal exposure to ambient air pollution on children's health remains poorly understood due to the lack of large birth cohort studies with assessment of fine-scale variation in air quality, potential confounding and sufficient long follow-up. Future large-sized studies are needed to evaluate whether certain women such as those who are asthmatic, obese, old at the time of conception and of ethnic minorities are more vulnerable than other women towards exposure to road traffic exposure during pregnancy (13).

Source-specific and multi-exposure studies that for instance take into account ambient air pollution originating from residential heating and animal farms are recommended to better target preventive strategies. Methods for assessing exposure to air pollution occurring at other time periods, mixtures of pollutants, indoor air pollution exposure, and various other environmental exposures, need to be developed.

### Publications

1. Pedersen M, Stayner L, Slama R, Sørensen M, Figueras F, Nieuwenhuijsen MJ, Raaschou-Nielsen O, Dadvand P. *Ambient air pollution and pregnancy-induced hypertensive disorders: a systematic review and meta-analysis*. Hypertension 2014;64:494-500.
2. Wu J, Laurent O, Li L, Hu J, Kleeman M. *Adverse Reproductive Health Outcomes and Exposure to Gaseous and Particulate-Matter Air Pollution in Pregnant Women*. Res Rep Health Eff Inst 2016;188:1-58.



- 
3. Klepac P, Locatelli I, Korošec S, Künzli N, Kukec A. *Ambient air pollution and pregnancy Outcomes: A comprehensive review and identification of environmental public health challenges*. Environ Res 2018;167:144-59.
  4. Stieb DM, Chen L, Eshoul M, Judek S. *Ambient air pollution, birth weight and preterm birth: a systematic review and meta-analysis*. Environ Res 2012;117:100-11.
  5. Chen EK, Zmirou-Navier D, Padilla C, Deguen S. *Effects of air pollution on the risk of congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis*. Int J Environ Res Public Health 2014;11:7642-68.
  6. Pedersen M. *Is it still important to study if ambient air pollution triggers stillbirth?* Occup Environ Med 2016;73:571-72.
  7. Korten I, Ramsey K, Latzin P. *Air pollution during pregnancy and lung development in the child*. Paediatr Respir Rev 2017;21:38-46.
  8. Suades-González E, Gascon M, Guxens M, Sunyer J. *Air Pollution and Neuropsychological Development: A Review of the Latest Evidence*. Endocrinology 2015;156:3473-82.
  9. Pedersen M, Giorgis-Allemand L, Bernard C, Aguilera I, Andersen AM, Ballester F, Beelen RM, Chatzi L, Cirach M, Danileviciute A, Dedele A, Eijdsden Mv, Estarlich M, Fernández-Somoano A, Fernández MF, Forastiere F, Gehring U, Grazuleviciene R, Gruziova O, Heude B, Hoek G, de Hoogh K, van den Hooven EH, Håberg SE, Jaddoe VW, Klümper C, Korek M, Krämer U, Lerchundi A, Lepeule J, Nafstad P, Nystad W, Patelarou E, Porta D, Postma D, Raaschou-Nielsen O, Rudnai P, Sunyer J, Stephano E, Sørensen M, Thiering E, Tuffnell D, Varró MJ, Vrijkotte TG, Wijga A, Wilhelm M, Wrigh J, Nieuwenhuijsen MJ, Pershagen G, Brunekreef B, Kogevinas M, Slama R. *Ambient air pollution and low birthweight: a European cohort study (ESCAPE)*. Lancet Respir Med 2013;1:695-704.
  10. Pedersen M, Halldorsson TI, Olsen SF, Hjortebjerg D, Ketzel M, Grandström C, Raaschou-Nielsen O, Sørensen M. *Impact of Road Traffic Pollution on Pre-eclampsia and Pregnancy-induced Hypertensive Disorders*. Epidemiology 2017;28:99-106.
  11. Pedersen M, Olsen SF, Halldorsson TI, Zhang C, Hjortebjerg D, Ketzel M, Grandström C, Sørensen M, Damm P, Langhoff-Roos J, Raaschou-Nielsen O. *Gestational diabetes mellitus and exposure to ambient air pollution and road traffic noise: A cohort study*. Environ Int 2017;108:253-60.
  12. Pedersen M, Garne E, Hansen-Nord N, Hjortebjerg D, Ketzel M, Raaschou-Nielsen O, Nybo Andersen AM, Sørensen M. *Exposure to air pollution and noise from road traffic and risk of congenital Anomalies in the Danish National Birth Cohort*. Environ Res 2017;159:39-45.
  13. Westergaard N, Gehring U, Slama R, Pedersen M. *Ambient air pollution and low birth weight - are some women more vulnerable than others?* Environ Int 2017;104:146-54.
- Funding:**  
The European Community's Seventh Framework Program funded the ESCAPE study (FP7/2007-2011, grant agreement: 211250).
- The Danish Council for Independent Research (individual post-doc grant DFF-4004-00179) has funded the already published Danish studies. Estimation of air pollution and noise exposure in these Danish studies was financed by the European Research Council, EU 7th Research Framework Programme (the QUIET project, grant 281760).
- The future studies with data from Denmark are funded by the Walter A Rosenblith New Investigator Award 2017 (#4957-RFA16-1/17-3). Research described in this presentation will be conducted under contract to the Health Effects Institute (HEI), an organization jointly funded by the United States Environmental Protection Agency (EPA) (Assistance Award No. CR-83590201) and certain motor vehicle and engine manufacturers. The contents of this presentation do not necessarily reflect the views of HEI, or its sponsors, nor do they necessarily reflect the views and policies of the EPA or motor vehicle and engine manufacturers.
-

---

## **The combined xeno-estrogenic activity of perfluorinated alkyl acids in pregnant women and indices of fetal growth**

*Eva Cecilie Bonefeld-Jørgensen, Centre for Arctic Health and Molecular Epidemiology, Department of Public Health, Aarhus University, Aarhus, Denmark.*

*Coauthors: Christian Bjerregaard-Olesen, Cathrine Carlsen Bach, Bodil Hammer Bech, Tine Brink Henriksen, Jørn Olsen, Maria Wielsøe, Manhai Long, Aarhus University.*  
[ebj@ph.au.dk](mailto:ebj@ph.au.dk)

### *Background*

Higher concentrations of single perfluorinated alkyl acids (PFAAs) have been associated with lower birth weight, but the combined effect of PFAA mixtures is unclear. PFAAs have been reported to induce the estrogen receptor (ER) transactivity, and estrogens may influence human fetal growth. We hypothesize that mixtures of PFAAs can affect human fetal growth by disruption of the ER function.

### *Objectives*

Study the associations between the combined xenoestrogenic activity of PFAAs in pregnant women's serum and offspring birth weight, length, and head circumference.

### *Methods*

We extracted the actual mixture of PFAAs from the serum of 702 Danish pregnant women (gestational week 11-13) from the Aarhus Birth Cohort using solid phase extraction, HPLC, and weak anion exchange. The PFAA induced xenoestrogenic receptor transactivation (XER) was determined using the stable transfected MVLN cell line. The association between the XER and measures of fetal growth was investigated using multivariable linear regression with primary adjustment for maternal age, body-mass index, educational level, smoking, and alcohol intake, and sensitivity analyses for gestational age (GA) (linear and quadratic) and birth length.

### *Results*

An interquartile range increase of XER was associated with 48 (95 % CI: 6; 90) g lower birth weight and 0.3 (95 % CI: 0.1; 0.5) cm shorter birth length. Upon additional adjustment for GA, the associations were 28 (95 % CI: -4; 60) g and 0.2 (95%CI: 0.0; 0.4) cm, respectively.

### *Conclusion*

Higher combined serum PFAA-induced xenoestrogenic activities were associated with lower birth weight and length in the offspring, suggesting that PFAA mixtures can affect fetal growth through disruption of the ER function.

## **Prænatal eksponering for kemiske stoffer og pubertetsudvikling: Den danske pubertetskohorte**

*Andreas Ernst og Cecilia Høst Ramlau-Hansen, Institut for Folkesundhed, Sektion for Epidemiologi, Aarhus Universitet*  
[aernst@ph.au.dk](mailto:aernst@ph.au.dk)

Man har gennem det seneste århundrede observeret et markant fald i pigers gennemsnitlige alder for pubertetsdebut. Det forbliver mere uklart, hvordan drenges tidspunkt for pubertetsdebut har udviklet sig over tid, da monitorering af drenges pubertetsudvikling har været yderst sparsom i historisk perspektiv. En del af forklaringen på det mulige fald tilskrives forbedrede sanitetsforhold og et stigende antal af børn og unge med overvægt og fedme, men sådanne faktorer kan ikke alene forklare hele variationen i tidspunktet for pubertetsdebut. Det potentielle fald har vakt stor bevågenhed, da tidligere pubertetsudvikling er blevet koblet til øget risiko for udvikling af en række hyppige og betydningsfulde sygdomme i voksenlivet, herunder fedme, sukkersyge, hjerte-kar-sygdomme og testikel- samt brystkræft. Det er således af høj prioritet at få identificeret mulige årsager til tidligere pubertetsudvikling, så vi bliver i stand til at bremse denne udvikling fremadrettet.



---

Puberteten markerer overgangen fra barn til voksen og involverer en kompleks række af hormonelle ændringer markeret ved reaktivering af hypothalamus-hypofyse-gonadeaksen (HPG-aksen). HPG-aksen anlægges i det tidlige fosterliv og er aktiv gennem hele fosterlivet og menneskets første levemåned. Den forbliver herefter inaktiv frem til pubertetens indtræden. Det er vist, at flere forskellige medikamenter og miljøgifte er i stand til at krydse den barriere, som normalt beskytter fosteret mod farlige eksponeringer. Disse medikamenter og miljøgifte kommer dermed i tæt kontakt med fosteret på dette specielt følsomt udviklingsstadium, hvor eksterne eksponeringer kan have en mulig programmerende effekt på menneskets fremtidige reproduktive helbred. En del af disse stoffer besidder hormonforstyrrende egenskaber, og ifølge dyrestudier kan eksponering i fostertilværelsen påvirke afkomets pubertetsudvikling.

Vi vil i denne præsentation fremlægge de nyeste data for den gennemsnitlige pubertetsalder blandt drenge og piger i Danmark og vurdere, hvorvidt pubertetsalderen fortsat falder eller har indfundet sig på et stabilt niveau. Vi vil ligeledes fremlægge resultaterne fra vores epidemiologiske undersøgelser af sammenhængen mellem prænatal eksponering for 3 kemiske stoffer, der er mistænkt for at have hormonforstyrrende egenskaber, og pubertetsudvikling hos drenge og piger. Det drejer sig om indtag af det smertestillende præparat Paracetamol under graviditeten, hormonbehandling ved fertilitetsbehandling og indhold af perfluorerede forbindelser i den gravide kvindes blod. Undersøgelserne tager udgangspunkt i den på verdensplan største pubertetskohorte, som er indlejret i den danske fødselskohorte (bsig.dk). En stor gruppe af gravide kvinder blev fra 2000 til 2003 interviewet om livsstil og medicinforbrug. I alt 15.500 sønner og døtre født af disse kvinder har fra 11-års-alderen og gennem puberteten udfyldt et detaljeret spørgeskema om flere forskellige aspekter af pubertetsudvikling hver 6. måned.

## Litteratur

Ernst A, Brix N, Lauridsen LLB, Olsen J, Parner ET, Liew Z, et al. *Acetaminophen (Paracetamol) Exposure During Pregnancy and Pubertal Development in Boys and Girls From a Nationwide Puberty Cohort*. Am J Epidemiol 2018 Sep 7. doi: 10.1093/aje/kwy193.

## Kemiske cocktails i mad og miljø - hvordan beregnes den samlede risiko?

Seniorforsker Julie Boberg, DTU  
Fødevareinstituttet  
[jubo@food.dtu.dk](mailto:jubo@food.dtu.dk)

Mennesker udsættes dagligt for en "kemisk cocktail" af stoffer fra mad og miljø. Nogle af disse stoffer har samme toksiske effekter, men alligevel tager risikovurdering af kemiske stoffer ofte udgangspunkt i eksponering for ét stof ad gangen. Her præsenteres to eksempler på, hvordan man kan foretage samlet risikovurdering af grupper af stoffer med samme virkemåde, dvs. kumulativ risikovurdering. I det ene eksempel har vi undersøgt børns og gravides eksponering for kemiske stoffer, der virker hormonforstyrrende eller neurotoksiske. Det andet eksempel er et nyt værktøj til kumulativ risikovurdering på baggrund af data for forskellige stofgrupper med mange forskellige virkemåder.

Den tidlige udvikling er særligt følsom for eksponering for hormonforstyrrende og neurotoksiske stoffer. I et projekt for Miljøstyrelsen har vi sammen med DHI undersøgt børns og gravides eksponering for 37 hormonforstyrrende og 39 neurotoksiske stoffer. På baggrund af data for stoffernes toksiske virkemåde og "sikre doser" for hvert enkelt stof kunne den samlede risiko beregnes for grupper af stoffer med henholdsvis neurotoksisk, østrogen, anti-androgen og thyroideahormonforstyrrende virkninger. Desuden kunne vi identificere de stoffer, der betyder mest i den samlede risikoberegning. Blandt de hormonforstyrrende stoffer kom de største bidrag fra PCB/dioxiner, phthalater, bisphenol A, BHA, BHT, butyl-/propylparaben og paracetamol.

---

Blandt de neurotoksiske stoffer bidrog særligt bly, PCB/dioxiner, methyalkviksølv, bisphenol A og PFOS.

De samme principper anvendes i et projekt for Fødevarestyrelsen, hvor vi er i gang med at udvikle et computer-baseret redskab (en "Cocktail effect calculator") til kumulativ risikovurdering. Dette værktøj samler viden om eksponering fra både fødevarer, forbrugerprodukter og miljøforureninger samt viden om enkeltstoffers toksiske virkninger. Ved hjælp af dette program kan vi undersøge den samlede risiko for en gruppe stoffer eller identificere de mest problematiske stoffer og stofgrupper. I et case-studie sammenligner vi den sundhedsmæssige risiko forårsaget af kemikalieforurening i to forskellige populationer, nemlig mennesker med en ernæringsrigtig versus en "usund" kost. Når værktøjet er færdigt, kan det anvendes til at opnå svar på specifikke forskningsspørgsmål eller i rådgivning af myndigheder med hensyn til kumulativ risikovurdering.

---

## Nekrolog

Gunnar Damgård Nielsen, født 1943 i Århus, blev uddannet farmaceut i 1970. Han blev i 1978 lic. pharm. og i 1991 dr.pharm. I størstedelen af sin karriere arbejdede Gunnar på Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø.

Gunnar beskæftigede sig gennem hele karrieren med mange aspekter indenfor toksikologi – studiet af giftstoffers virkning. Specielt var han interesseret i de fysiologiske mekanismer bag luftvejsirritation og Gunnars doktordisputats fokuserede netop på dette emne. I parløb med professor Yves Alarie fra Pittsburgh universitet opnåede Gunnar anerkendelse som verdensførende indenfor dette forskningsfelt. Luftvejsirritation er en vigtig parameter, når der skal fastsættes arbejdshygiejniske grænseværdier – altså foretage en vurdering af et industrikemikalie og vurdere hvad der er en sundhedsmæssig forsvarlig koncentration, som medarbejdere udsættes for. Grundvilkåret i dette arbejde er, at man som medarbejder skal kunne arbejde 8 timer om dagen i et helt arbejdsliv uden at risikoen for sygdom er væsentlig forøget i forhold til den øvrige befolkning. Gunnar var meget dedikeret i dette arbejde, og har foretaget risikovurderinger af en lang række kemikalier, så beslutningstagere blandt arbejdsmarkedets parter kunne fastsætte grænseværdier på et videnskabeligt oplyst grundlag. Gunnar var frem til sin død Danmarks repræsentant i det europæiske ekspertudvalg for fastsættelse af arbejdshygiejniske grænseværdier (SCOEL). Her var Gunnar respekteret for at være en særdeles grundig, velforberedt og dygtig videnskabsmand, som utrætteligt jagtede den videnskabelige sandhed. Han foragtede de plattenslagere som for egen vindings skyld eller i et politisk ærinde forsøgte at fremstille stof som mindre farligt end der var videnskabeligt belæg for – eller omvendt – at fremstille et problem som større end undersøgelser kunne påvise. Gunnar formåede som få at holde politik og videnskab adskilt, også selvom det ikke altid var uden omkostninger. Han var både berømt og berygtet for sin kampgejst og -iver når det kom til videnskabelige diskussioner og man gjorde klogt i at forberede sig overordentlig godt inden man indlod sig på en videnskabelig armlægning med Gunnar. Kampgejsten var dog ikke begrænset til den videnskabelige scene – også udenfor denne kunne Gunnar gøre sig gældende, og opnåede i en alder af 68 år det sorte bælte i karate.

Gunnar er forfatter til en lang række videnskabelige artikler og var ved siden af arbejdet i SCOEL og på Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø også tilknyttet Københavns Universitet som adjungeret professor i netop arbejdsmiljøtoksikologi.

Han var tillige en højt skattet vejleder, mentor og inspirator for yngre forskere. Gunnar tog sig altid tid til at lytte - til tider en mangelvare i nutidens videnskabelige verden. At blive lyttet til er det samme som at blive taget seriøst, at sige sine ideer højt fordrer kreativitet. Hos Gunnar fik man ærlighed og tid til at udvikles som forsker. Vi vil savne en stor videnskabsmand såvel som en god og lattermild ven.

Søren Thor Larsen og Jitka Stilund Hansen

---

## Set på internet

### Rapporter

#### Allergi

Nickel Allergy: Effect of Repeated Exposures and Skin Barrier Integrity, Ph.d. afhandling, Videncenter for Allergi, december 2018.

<https://www.videncenterforallergi.dk/wp-content/uploads/files/ph.d-afhandlinger/phd-ahlstroem.pdf>

#### Antibiotikaresistens

Antibiotics and Antibiotic Resistances in the Environment. Background, Challenges and Options for Action Umweltbundesamt, oktober 2018.

[https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/479/publikationen/181101\\_uba\\_hg\\_antibiotika\\_engl\\_bf\\_low.pdf](https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/479/publikationen/181101_uba_hg_antibiotika_engl_bf_low.pdf)

#### Ikke-ioniserende stråling

2018:09 Recent Research on EMF and Health Risk, Twelfth report from SSM's Scientific Council on Electromagnetic Fields, 2017.

<https://www.stralsakerhetsmyndigheten.se/publikationer/rapporter/stralskydd/2018/201809/>

#### Kemiske stoffer

Analysis of microplastic particles in Danish drinking water. Aarhus University, DCE – Danish Centre for Environment and Energy, Scientific Report 2018, No. 291.

<https://dce2.au.dk/pub/SR291.pdf>

Biocider: Risikofaktorer og resistens. Miljøstyrelsen, august 2018.

<https://www2.mst.dk/Udgiv/publikationer/2018/08/978-87-93710-61-0.pdf>

Kortlægning og risikovurdering af kemiske produkter anvendt under ”gør-det-selv projekter” i hjemmet . Kortlægning af kemiske stoffer i forbrugerprodukter nr. 166, Miljøstyrelsen, september 2018.

<https://www2.mst.dk/Udgiv/publikationer/2018/09/978-87-93710-77-1.pdf>

Undersøgelse og risikovurdering af parfume og andre organiske stoffer i squishy legetøj. Kortlægning af kemiske stoffer i forbrugerprodukter nr. 164, Miljøstyrelsen, august 2018.

<https://www2.mst.dk/Udgiv/publikationer/2018/06/978-87-93710-46-7.pdf>

#### Luftforurening

Particle emissions in Belarus and in the Nordic countries. emission inventories and integrated assessment modelling of black carbon and PM2.5, The Nordic Council of Ministers, 2018:544.

<https://www.norden.org/en/publication/particle-emissions-belarus-and-nordic-countries>

The Particle Project 2017-2018. Aarhus University, DCE - Danish Centre for Environment and Energy, 30 pp. Scientific Report 2018, No. 285.

<https://dce2.au.dk/pub/SR285.pdf>

---

In-situ målinger af emissioner fra brændeovne i private boliger, Miljøprojekt nr. 2045, Miljøstyrelsen, 2018.

<https://www2.mst.dk/Udgiv/publikationer/2018/09/978-87-93710-87-0.pdf>

### **Nanotoksikologi**

Nanotoxicology. State-of-the-Art and Future Research Needs, IMM-rapport 1/2018.

[http://www.imm.ki.se/Nanotoxicology2018.pdf?\\_ga=2.118704905.1669395874.1542212724-1271612303.1542212724](http://www.imm.ki.se/Nanotoxicology2018.pdf?_ga=2.118704905.1669395874.1542212724-1271612303.1542212724)

### **Støj**

Environmental Noise Guidelines for the European Region (2018), WHO, oktober 2018.

<http://www.euro.who.int/en/publications/abstracts/environmental-noise-guidelines-for-the-european-region-2018>

### **UV-lys**

2018:14 Rapport från SSM:s vetenskapliga råd om ultraviolett strålning 2017.

<https://www.stralsakerhetsmyndigheten.se/contentassets/a7ea0748234f4aea9a6f9d2bb7328716/201814-uv-radets-rapport-2017>

---

## Kalender 2019

### Januar

4.-6. januar: 7th International Conference on Nano and Materials Science (ICNMS 2019)-SCOPUS, San Francisco, USA.

6.-10. januar: AMS 10th Conference on Environment and Health, Phoenix, USA.

17.-18. januar: The Second International conference on Microbiota Gut Brain Axis: Mind, Mood & Microbes, Amsterdam, the Netherlands.

22.-24. januar: Arctic Frontiers Science, Tromsø, Norge.

### April

1.-3. april: 2nd international conference of the Food Allergy Forum, Towards a food - allergy - free world, Amsterdam, the Netherlands.

9.-11.april: IFEH Academic World Conference on Environmental Health 2019, Kampala, Uganda.

18.-19. april: 5th Edition of International Conference on Occupational Health and Public Safety. Theme: Welcome to explore new dimensions of Occupational Health and Public Safety, Berlin.

25.-26. april: 6th European Epidemiology and Public Health Congress, Helsinki, Finland. Theme: An Emerging Trans Disciplinary & Inter-disciplinary Evaluation.

29. april - 2. maj: EPICOH - Health and the Environment at Work: the Need for Solutions, Wellington, New Zealand.

### Maj

6.-7. maj: Toxicology and Pharmacology, Tokyo, Japan. Theme: Probing Novel Facts in Toxicology and Pharmacology.

6.-8. maj: Fifth World Congress on Risk, Cape Town, South Africa.

26.-30. maj: Society of Environmental Toxicology and Chemistry (SETAC) annual meeting. Helsinki, Finland. Theme: One environment, one health, sustainable societies.

### Juni

3.-6. juni: Conference on Land Use and Water Quality Agriculture and the Environment, Aarhus.

16.-19. juni INTER-NOISE 2019 MADRID, Madrid, Spanien.

26.-28. juni: Air Pollution 2019, Aveiro, Portugal.

### Juli

4.-5. juli: 21st Euro-Global Summit on Toxicology and Applied Pharmacology, Valencia, Spanien.

15.-18. juli: IUTOX ICTXV 2019, Hawaii.

### August

25.-30. august European Aerosol Conference (EAC 2019), Göteborg, Sverige.

25.-28. august: Thirty-First Conference of the International Society for Environmental Epidemiology, Utrecht, Holland, se Annual Meeting/Future Meetings.

25.-31. august: International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants, Kyoto, Japan.

### September

8.-11. september: EUROTOX 2019, Helsinki, Finland.

### November

6.-9. november: Work, Stress and Health 2019: What Does the Future Hold?, Philadelphia, USA.

### December

12.-14. december: World Allergy Congress (WAC), Lyon, Frankrig.

NB! Bidrag til kalenderen modtages gerne, [hib@sst.dk](mailto:hib@sst.dk)



Skriv til **miljø og sundhed**

skriv om forskningsresultater

skriv til synspunkt

skriv et mødereferat

send nye rapporter

husk også kalenderen

Ring, skriv eller send en e-mail til:

Hilde Balling  
Sundhedsstyrelsen  
Axel Heides Gade 1  
2300 København S  
tlf. 72 22 74 00, lokal 77 76  
e-mail [hib@sst.dk](mailto:hib@sst.dk)

<http://miljoogsundhed.sst.dk>

også hvis du bare har en god idé!